

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles HONNORAT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

Né le 26 Mars 1945, à Montmorency (95)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

Etude pharmacologique

de deux nouveaux adrénolytiques bêta :

le 2 nitrilo N isopropyl phénoxypropanolamine (Kö 1313)

le 2 nitrilo N tertibutyl phénoxypropanolamine (Kö 1366)

Président : M. SCHMITT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles HONNORAT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris
Né le 26 Mars 1945, à Montmorency (95)

Présentée et soutenue publiquement le

197

Etude pharmacologique

de deux nouveaux adrénolytiques bêta :

le 2 nitrilo N isopropyl phénoxypropanolamine (Kö 1313)

le 2 nitrilo N tertibutyl phénoxypropanolamine (Kö 1366)

Président : M. SCHMITT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971



A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI SCHMITT

*Il nous a inspiré le sujet de cette thèse
qu'il nous a grandement aidé à réaliser et
dont il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence.*

Respectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GEORGES CHEYMOL

*Il nous a enseigné et nous a appris à
aimer la pharmacologie.*

*Il nous a accueilli dans son laboratoire
et a guidé patiemment nos travaux.*

*Qu'il trouve dans cette thèse le modeste
témoignage de nos sentiments respectueux
et de notre profond attachement.*

A MESDAMES : GATEAU
GRASLAND
HOLLEVILLE
MARCOU
PHÉLIPEAUX

A MESDEMOISELLES : CHARTIN
FÉNARD
GADBIN

*Chacune sait ce que nous lui devons dans
la réalisation de ce travail.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
I — Généralités	11
II — Propriétés pharmacologiques des adrénolytiques bêta . .	14
III — Utilisations cliniques des adrénolytiques bêta	17
IV — Contre-indications, accidents, incidents des adrénoly- tiques bêta	18
V — Produits expérimentés	19
VI — But de l'étude	20
DESCRIPTION DES MÉTHODES EXPÉRIMENTALES. LEUR INTÉRÊT	22
I — Etude des propriétés adrénolytiques bêta	22
II — Effets hémodynamiques propres chez le Chien	25
III — Les arythmies expérimentales	26
IV — Mesure de la fréquence maximum d'entraînement de l'oreillette isolée du Cobaye	33
V — Mesure du pouvoir anesthésique local	37
VI — Toxicité aiguë chez la Souris	38
VII — Produits utilisés	39
RÉSULTATS	40
I — Propriétés adrénolytiques bêta	40
II — Propriétés hémodynamiques propres	44
III — Arythmies expérimentales	44

IV — Mesure de la fréquence maximum de stimulation de l'oreillette isolée de Cobaye	60
V — Mesure des propriétés anesthésiques locales	63
VI — Toxicité aiguë	63
DISCUSSION	64
I — Propriétés adrénolytiques bêta	64
II — Propriétés hémodynamiques propres	65
III — Arythmies expérimentales	66
IV — Mesure de la fréquence maximum de stimulation	76
V — Propriétés anesthésiques locales	78
CONCLUSIONS	81
I — Résumé des propriétés pharmacologiques des Kö 1313 et Kö 1366	81
II — Influence du tonus sympathique sur les performances du myocarde	82
III — Mécanismes de l'action anti-arythmisan- te. Rôle du système sympathique et des catécholamines dans les arythmies	83
BIBLIOGRAPHIE	87

INTRODUCTION

I. — Généralités

La stimulation des nerfs orthosympathiques ou l'injection d'amines sympathomimétiques entraîne au niveau des organes dépendant du système nerveux végétatif un mélange d'effets excitants et inhibiteurs.

Les neurotransmetteurs, pense-t-on, iraient se combiner et réagir avec une zone particulière de la cellule effectrice dénommée « site récepteur », afin de provoquer la réponse caractéristique. La découverte de substances mimétiques entraînant seulement certains des effets orthosympathiques, et de substances lytiques supprimant de façon sélective une partie de ces effets a amené à concevoir la notion de deux types de récepteurs adrénergiques différents dénommés *alpha* et *bêta*.

Voici la classification des principales réponses adrénergiques adoptée depuis les travaux d'Ahlquist (1948) [3] :

Organes	Réponses	Type de récepteur
Cœur	— augmentation de fréquence, de la force de contraction, de la conduction	β
Vaisseaux sanguins	— dilatation	β
	— constriction	α
Bronches	— dilatation	β
Intestin	— diminution du tonus et de la motilité	α et β
	— contraction des sphincters	β
Vessie	— relâchement du détrusor	β
	— contraction du sphincter	α
Utérus	— relaxation	
Foie	— glycogénolyse	α ou β (selon les espèces)
Tissu adipeux	— lipolyse	β

L'adrénaline stimule à la fois les deux types de récepteurs, la noradrénaline a des effets similaires mais n'excite pas les récepteurs β des vaisseaux, l'isoprénaline (Isuprel *) agit avant tout sur le type β et n'exerce qu'une action négligeable au niveau α .

On réserve aux agents antagonisant l'action de ces amines au niveau des récepteurs adrénergiques, la dénomination d'*adrénolytiques*. Le terme *sympatholytique* est utilisé pour les substances inhibant le fonctionnement du système orthosympathique en amont des récepteurs, c'est-à-dire sur le trajet de la fibre nerveuse.

Les *adrénolytiques bêta* agissent de façon spécifique vis-à-vis des substances bêta stimulantes : ainsi ils bloquent l'effet tachycardisant de l'isoprénaline, non celui du calcium. Cet antagonisme est de plus compétitif : la majoration de la dose d'isoprénaline permet théoriquement de déplacer l'adrénolytique bêta.

- *Structure chimique des adrénolytiques bêta (voir fig. 1) :*

Les adrénolytiques bêta ont tous une structure chimique plus ou moins proche de celle de l'isoprénaline et comportent un noyau aromatique et une chaîne latérale.

Le premier de ces corps synthétisés (1958) est un dérivé de l'isoprénaline dont le noyau phényl est porteur de deux atomes de chlore : le dichloroisoprotérénol ou D.C.I. [106]. Depuis sa découverte, de nombreux corps à action bêta bloquante ont été expérimentés chez l'animal et chez l'homme.

Le pronéthanol possède la même chaîne latérale que l'isoprénaline, mais le noyau phényle est remplacé par un noyau naphthyle.

Le propranolol (Avlocardyl *) est le seul adrénolytique bêta actuellement commercialisé en France. Il possède le même noyau naphthyle que le pronéthanol mais sa chaîne latérale est remplacée par une chaîne N-isopropyl-propanolamine. C'est avec lui que se sont étendues et précisées les indications cliniques, tandis que les accidents dus à ces corps et les contre-indications qui en découlent étaient mieux connues. Cet exposé général sera centré sur lui.

- *Métabolisme des adrénolytiques bêta :*

Les données sont peu nombreuses et concernent surtout le propranolol. Administré par voie buccale, il est presque complètement résorbé par le tractus intestinal. La concentration plasmatique, maximum en une heure et demie, reste faible, la distribution du produit étant surtout intracellulaire. Le propranolol passe dans la circulation placentaire. L'élimination urinaire, sous forme intacte et métabolisée, atteint dans les vingt-quatre premières heures 78 p. 100 de la quantité ingérée.

L'action pharmacologique d'une dose de propranolol est maximum au bout d'une heure et demie et n'est pas totalement terminée vingt-quatre heures plus tard.

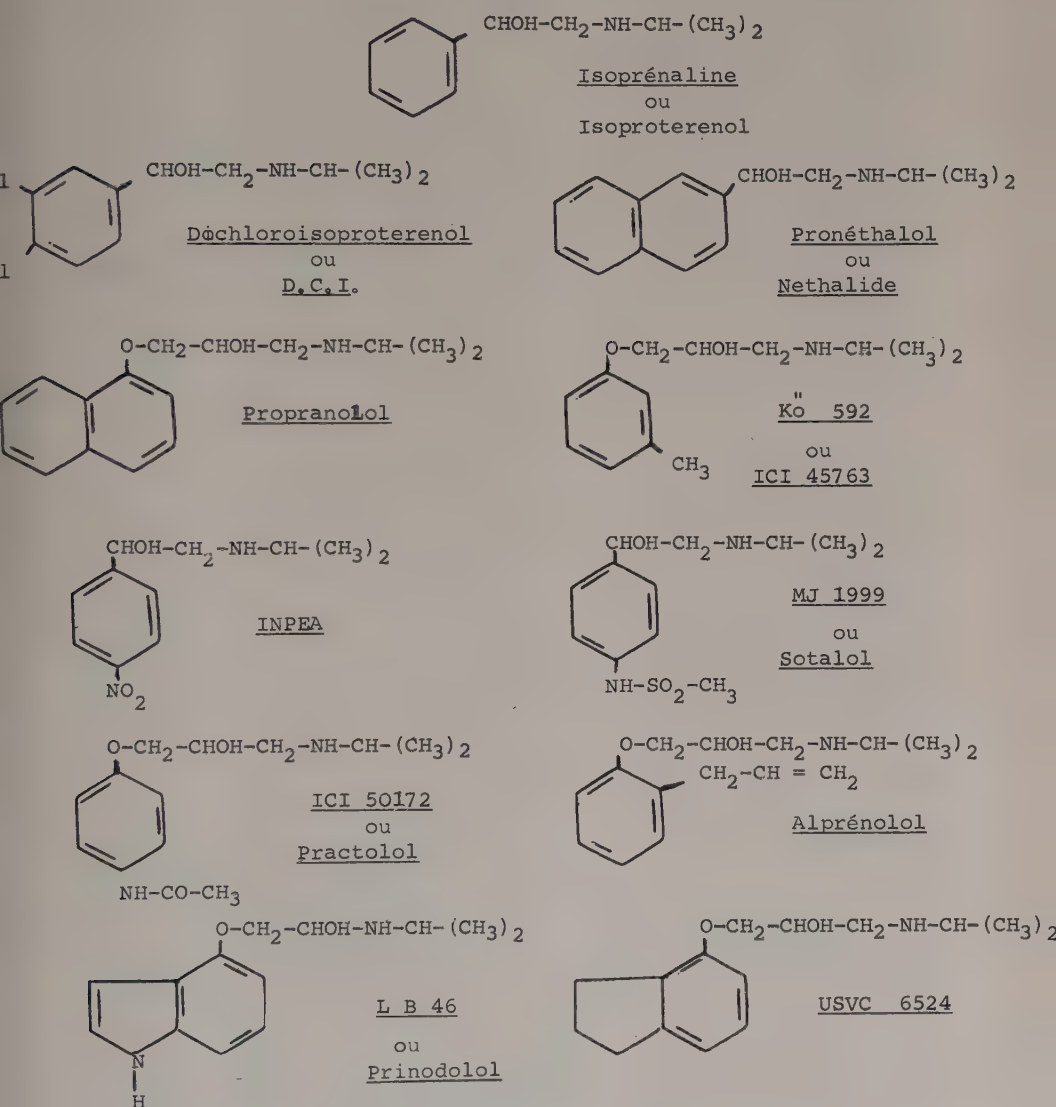


FIGURE 1: Structure chimique de l'isoprénaline et de quelques adrénolytiques bêta

II. — Propriétés pharmacologiques des adrénolytiques bêta

En dehors de leurs propriétés spécifiques de blocage des récepteurs bêta, les adrénolytiques bêta expérimentés possèdent à des degrés divers plusieurs propriétés pharmacologiques latérales qui peuvent contribuer ou s'opposer à leur utilisation clinique.

1) Effets adrénolytiques bêta

Chez un organisme entier, il existe en permanence un tonus sympathique de base ; les adrénolytiques bêta suppriment ce tonus au niveau de différents organes et s'opposent à certaines actions des catécholamines circulantes d'origine surrénalienne.

- *Au niveau du cœur, le blocage des récepteurs bêta entraînerait :*
 - une action chronotrope négative (diminution de la fréquence) et une action inotrope négative (diminution de la force de contraction) paraissant responsable d'une diminution du débit et du travail cardiaques, d'une baisse de la pression artérielle systolique avec pincement de la différentielle ;
 - une diminution de la consommation d'oxygène du myocarde secondaire à la baisse du travail ;
 - une action bathmotrope négative (diminution de l'excitabilité myocardique).
 - une action dromotrope négative (diminution de la conduction de l'influx de dépolarisation).

Toutes ces propriétés ont été décrites tout d'abord pour le D.C.I. [106, 113], puis pour le pronéthanol [23], le propranolol [24] et tous les adrénolytiques décrits. Elles sont variables avec les conditions expérimentales et d'autant plus nettes que le tonus sympathique de l'animal d'expérience est plus élevé.

L'étude pharmacologique, tant expérimentale que clinique, de ces produits montre que les adrénolytiques bêta empêchent l'apparition des arythmies dues à l'adrénaline ou secondaires à une hyperactivité sympathique. Ils sont encore actifs, mais dans une moindre mesure, sur les arythmies déclenchées par les digitaliques et presque inactifs sur les arythmies provoquées par une anoxie aiguë (ligature coronaire) du myocarde [59, 138].

- *Au niveau bronchique [53] :*

Expérimentalement, les adrénolytiques bêta s'opposent à la bronchodilatation induite par l'adrénaline et l'isoprénaline. Ils augmen-

tent de façon importante l'activité de bronchoconstricteurs tels la sérotonine et l'histamine.

- *Effets métaboliques* [53] :

Les adrénolytiques bêta préviennent l'augmentation du taux d'acides gras non estérifiés (AGNE) et de la lactacidémie produite par l'exercice ou par l'injection d'adrénaline. Ils ne s'opposent que partiellement à l'hyperglycémie obtenue dans les mêmes conditions : celle-ci serait la résultante d'une glycogénolyse hépatique d'origine alpha et musculaire d'origine bêta.

Chez l'Homme au repos, ils ne diminuent que de façon faible et inconstante le taux des AGNE, mais en diminuent plus nettement le renouvellement. Ils n'ont pas d'action sur la lactacidémie ni sur la glycémie de l'individu normal, mais sont parfois incriminés dans des hypoglycémies observées chez des diabétiques, chez des gastrectomisés ou lors d'anesthésie chez des enfants [94].

2) Effets latéraux

- *Action dépressive dite quinidinique* :

La plus importante des actions latérales de ces produits est sans doute l'action dépressive directe de certains d'entre eux sur la fibre cardiaque. Cette propriété a été appelée quinidinique en raison de son analogie avec l'action de la quinidine, ou encore action de membrane [53] en raison de son mécanisme d'action : ces corps agiraient en diminuant au niveau de la membrane cellulaire le passage des ions sodium et calcium nécessaires à la contraction [109, 121]. Les enregistrements du potentiel d'action transmembranaire montrent notamment, comme dans le cas de la quinidine [112, 36] :

- un ralentissement de la vitesse de dépolarisation ;
- une diminution de la vitesse de conduction ;
- un allongement de la période réfractaire.

Sur l'oreillette ou le cœur isolés, dépourvus d'innervation sympathique, la dépression myocardique provoque ralentissement du rythme, diminution de la force de contraction et de la conduction.

Cet effet dépresseur est bien indépendant des propriétés bêta-bloquantes car il se manifeste en absence de tout tonus sympathique. Il se dévoile pour des doses nettement plus élevées que celles responsables des effets bêta-bloqueurs : dans le cas du propranolol, 2 à 5 mg/kg contre 0,1 à 0,5 mg/kg par voie orale. De plus, il s'observe aussi bien avec les isomères d qu'avec les isomères l des inhibiteurs bêta bien que l'activité spécifique des premiers soit minime [10, 13, 91].

L'action quinidinique a été retrouvée pour un grand nombre des adrénolytiques bêta expérimentés : D.C.I., pronéthanol, propranolol, puis Kö 592, alprénolol, oxprénolol [53].

- *Action anesthésique locale :*

Un certain nombre d'adrénolytiques bêta se sont révélés de puissants anesthésiques locaux. A cet égard, le propranolol, le pronéthanol sont environ 2 à 7 fois plus puissants que la procaine, selon le test utilisé [105, 110, 111, 67].

D'autres produits par contre, sont doués d'une très faible action anesthésique locale : sotalol [124], I.N.P.E.A., Prinodolol [135, 63], practolol [111].

- *Action sympathomimétique :*

Certains adrénolytiques bêta exercent à très faible dose une action tachycardisante rapportée à une activation des récepteurs bêta.

Cet effet, décrit pour le D.C.I. [106], le pronéthanol, le Kö 592, l'oxprénolol, l'alprénolol, l'I.N.P.E.A., le practolol [53], n'a été retrouvé ni pour le propranolol [53], ni pour le sotalol [85] ou le Prinodolol [63].

- *Action antihypertensive :*

Le propranolol a été proposé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

On a montré que le propranolol et le pronéthanol possèdent une action hypotensive après quelques semaines d'administration *per os* [45, 114].

Le mécanisme de cette hypotension est controversé. Elle résulte peut-être simplement de la diminution du débit cardiaque secondaire à la baisse de fréquence [56]. Cependant, certaines propriétés du propranolol pourraient aussi l'expliquer :

- action hypotensive centrale ;
- inhibition de la libération de la noradrénaline par l'influx nerveux (action type brétylium) [42] ;
- diminution du taux de noradrénaline cardiaque [30, 101]. Ce résultat n'a pas été retrouvé par certains auteurs, tandis que d'autres trouvent une augmentation [28].

- *Action sur le S.N.C. :*

A fortes doses, le propranolol est doué de propriétés sédatives centrales [25, 65]. Cependant, cette propriété qu'il partage avec le pronéthanol n'est pas une caractéristique des adrénolytiques bêta, puisque le prinodolol et l'I.N.P.E.A. possèdent plutôt des propriétés stimulantes [62, 125].

On a récemment rapporté que l'hypothalamus posséderait des récepteurs bêta dont le blocage par le propranolol entraînerait une bradycardie [79].

III. — Utilisations cliniques des adrénolytiques bêta

[26, 45, 123]

Ce qui précède explique l'intérêt thérapeutique des bêta-bloqueurs, particulièrement dans l'angor et certaines arythmies cardiaques.

1) L'angor

La physiopathologie de l'angor est encore mal connue. On considère cependant que la douleur apparaît lorsque la consommation d'oxygène du myocarde est supérieure à l'apport assuré par la circulation coronaire.

L'angor survient d'abord lors des efforts, des émotions, par augmentation du tonus sympathique ou libération des catécholamines surrénaliennes qui augmente le travail du cœur. L'accroissement de la consommation d'oxygène est plus important que ne le voudrait la seule augmentation de travail, les catécholamines diminuant le rendement énergétique du myocarde. La libération de catécholamines cardiaques à partir des foyers d'ischémie tend à aggraver encore le phénomène.

Les adrénolytiques bêta diminuent la consommation d'oxygène du myocarde principalement en bloquant les récepteurs bêta. Les fortes doses nécessaires conduisent à penser qu'ils peuvent agir aussi en partie en déprimant le myocarde par action directe, « de membrane ».

2) Les troubles du rythme

Pour certains types d'arythmies, l'effet thérapeutique relève essentiellement de l'action adrénolytique bêta :

- arythmies induites par l'hyperactivité sympathique (lors de l'effort, des émotions) ;
- arythmies secondaires à un phéochromocytome, à l'administration de sympathomimétiques ;
- tachycardies sinusales des neurotoniques.

Dans la plupart des indications, les propriétés « quinidiniques » semblent intervenir de façon plus importante :

- extrasystoles et tachycardie ventriculaire dues à l'intoxication par les digitaliques ;
- tachycardie supraventriculaire paroxystique.

3) La cardiothyroïose

Il ne semble pas que la thyroxine élève le tonus sympathique ou qu'elle ait une action sur les récepteurs bêta. Cependant, les adrénolytiques bêta ont une bonne action sur toutes les manifestations de la cardiothyroïose, sur les sueurs et sur la thermophobie. Ils agissent sans doute en diminuant le tonus sympathique bêta de base qui ajoute ses effets à ceux de la thyroxine.

Les adrénolytiques bêta peuvent par ailleurs être employés chez les hypothyroïdiens traités pour éviter l'angor auquel ces malades sont particulièrement exposés.

4) Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle n'est pas encore une indication acceptée du propranolol. Après des résultats encourageants [114], d'autres études utilisant la méthode du double aveugle n'ont pas trouvé au propranolol d'action supérieure à celle du placebo [73].

Le grand avantage du propranolol est qu'il a la même action sur la pression artérielle du sujet debout ou couché et qu'il laisse intact le réflexe vasomoteur sympathique [53].

5) Autres indications

- a) La myocardiopathie obstructive.
- b) La tétralogie de Fallot.

IV. — Contre-indications, accidents, incidents des adrénolytiques bêta

[142]

1) L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque constitue la principale contre-indication et le plus important des accidents des traitements par le propranolol.

Cette insuffisance cardiaque peut être soit le fait d'une action dépressive propre du produit, soit consécutive à la simple suppression du tonus sympathique lorsque celui-ci permettait de compenser une insuffisance cardiaque débutante.

Seule l'insuffisance cardiaque de la cardiothyroïose ne constitue pas une contre-indication à l'emploi des adrénolytiques bêta.

2) Troubles de la conduction

L'action dromotrope négative des adrénolytiques bêta peut entraîner des troubles de la conduction et aggraver des blocs préexistants.

3) Autres incidents

1) Aggravation de l'asthme et des insuffisances respiratoires chroniques.

2) Troubles digestifs : nausées, diarrhée, poussées ulcéreuses.

3) Rash cutanés, purpura, hypoglycémie restent exceptionnels.

V. — Produits expérimentés

Les produits expérimentés — Kö 1313 et Kö 1366 — appartiennent à une série de dérivés de la phénoxypropanolamine étudiés par Engelhart et Traunecker.

• Structure chimique (voir fig. 2) :

Le Kö 1313 possède un noyau phényle substitué en méta par un radical nitrile. Sa chaîne latérale est celle du propranolol. Le Kö 1366 diffère du précédent par le remplacement du groupe isopropyle de la chaîne latérale par un groupe tertiobutyle.

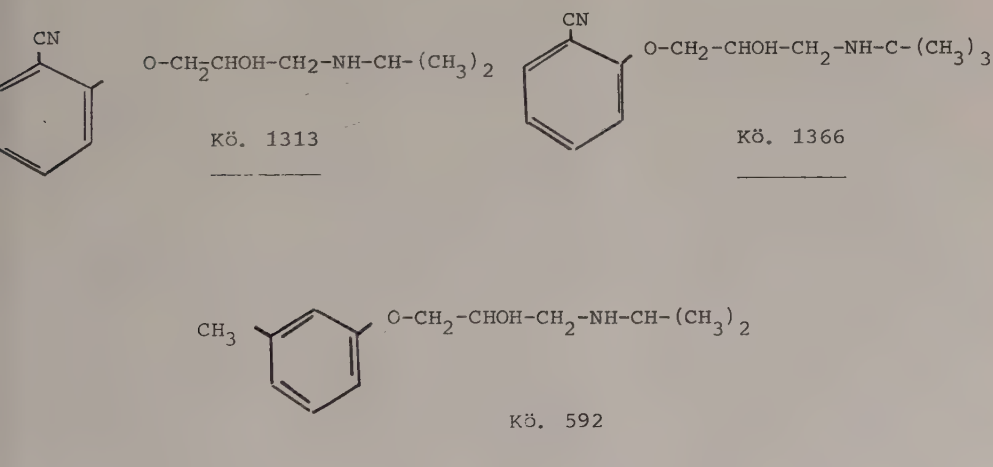


FIGURE 2: Structure chimique des Kö 1313, Kö 1366 et Kö 592

• *Propriétés pharmacologiques :*

Le Kö 1313 et le Kö 1366 ont déjà fait l'objet d'une publication d'Engelhardt et Traunecker [49]. Ces auteurs, expérimentant chez le Chien anesthésié ont recherché pour chacun des produits :

— la dose diminuant de moitié l'action inotrope d'une dose fixe d'isoprénaline ;

— la dose diminuant de moitié la force de contraction du cœur.

Le rapport de ces deux valeurs est un indice de la spécificité adrénolytique bêta du produit étudié. Les valeurs trouvées sont de 1,46 pour le propranolol, 131 pour le Kö 592, 322 pour le Kö 1313 et 2.339 pour le Kö 1366.

D'après cette étude, le pouvoir adrénolytique bêta du Kö 1313 apparaît du même ordre que celui du propranolol, tandis que celui du Kö 1366 est environ dix fois plus important. Ces deux produits Kö sont à peu près dépourvus d'action cardiodépresseive propre.

Leur pouvoir anesthésique local évalué sur la cornée du lapin est (pour cocaïne = 1) de 1,41 pour le propranolol, 0,49 pour le Kö 592, 0,20 pour le Kö 1313, 0,21 pour le Kö 1366.

Par rapport aux bêta-bloqueurs faiblement dépresseurs cardiaques antérieurement décrits, ces deux corps s'individualisent du sotalol [85] et de l'I.N.P.E.A. [17] par leur activité bêta-bloquante nettement plus puissante. Ils se rapprochent ainsi du prinodolol [63] et de l'U.S.V.C. 6524 [81].

VI. — But de l'étude

Le pouvoir anti-arythmisant des adrénolytiques bêta a été décrit pour la première fois en 1961 par Lucchesi et Hardmann pour le D.C.I. [90]. Ces auteurs pensent que cet effet est indépendant de l'activité adrénolytique bêta du produit. Selon eux, il s'agit d'une propriété analogue à celle de la quinidine s'accompagnant de dépression de la fonction inotrope et d'allongement de la période réfractaire.

Depuis cette date, de nombreux travaux ont été poursuivis pour tenter de dissocier l'action anti-arythmizante de l'action adrénolytique bêta ou au contraire pour montrer quelle part du pouvoir anti-arythmizant revient au blocage des récepteurs bêta.

Deux possibilités sont apparues pour étudier ce problème :

a) La découverte des isomères stéréochimiques de certains de ces produits. La forme lévogyre et la forme dextrogyre ont les mêmes

activités quinidiniques, tandis que la première est environ 50 fois plus adrénolytique que la seconde.

b) La synthèse de nouveaux dérivés adrénolytiques bêta dénués de propriétés quinidiniques tels le sotalol, l'I.N.P.E.A., le prinodolol, l'U.S.V.C. 6524. C'est dans cette catégorie que se situent le Kö 1313 et le Kö 1366 si l'on en juge par les résultats d'Engelhardt et Trautnecker.

Le but de notre étude est de :

- vérifier l'absence de propriétés quinidiniques de ces produits ou de juger de l'importance de ces propriétés ;
- étudier l'action anti-arythmisanse de ces produits sur divers modèles d'arythmies expérimentales ;
- étudier les effets hémodynamiques.

Ainsi ce travail pourrait apporter quelques éléments supplémentaires à la discussion engagée depuis plusieurs années sur le rôle du système sympathique dans les arythmies et préciser l'importance du contrôle sympathique sur les performances du myocarde.

DESCRIPTION DES METHODES EXPERIMENTALES LEUR INTERET

I. — Etude des propriétés adrénolytiques bêta

1) Chiens anesthésiés

- *Matériel :*

Vingt et un chiens bâtards des deux sexes pesant de 15 à 25 kg sont anesthésiés au pentobarbital (30 mg/kg I.V.). Après pose d'une canule trachéale, la respiration est assistée par un appareil Bird Mark VII. La pression sanguine carotidienne est enregistrée de façon continue par un capteur de pression Statham P 23 Db. La fréquence cardiaque est enregistrée en permanence par un cardiotelemètre Racia.

Le thorax gauche est incisé au niveau du quatrième espace intercostal et le cœur est découvert en refoulant le poumon gauche. Le péricarde est incisé et on dissèque l'aorte ascendante que l'on libère de l'artère pulmonaire sur 20 mm environ. Le débit sanguin de l'aorte ascendante est mesuré par un capteur Statham (série Q, diamètre interne 12 à 16 mm) que l'on fixe autour du vaisseau. Le capteur est raccordé à un débitmètre électromagnétique Statham 4001, lui-même relié à l'unité d'enregistrement. Le débit aortique diastolique est pris comme zéro.

Le thorax gauche est ouvert à nouveau deux espaces intercostaux plus bas. Le péricarde est incisé et cousu sur les bords de la plaie thoracique. Le cœur repose ainsi sur un berceau péricardique. Une jauge de contrainte Walton-Brodie est suturée sur le ventricule gauche pour mesurer la force contractile du myocarde [27, 34].

Une aiguille, reliée à un second capteur de pression Statham P 23 Db, est introduite dans le ventricule gauche et mesure la pression ventriculaire gauche. Le signal est amplifié cinq fois pour mesurer

la pression ventriculaire gauche de fin de diastole. La contractilité myocardique est aussi évaluée par la vitesse maximum de mise en tension isométrique ($dLVP/dt$), comme l'ont décrit Siegel et Sonnenblick [131]. $dLVP/dt$ est obtenu en différenciant la pression ventriculaire gauche (LVP) avec un circuit R.C. (Résistance Capacité).

L'artère coronaire circonflexe est disséquée sur une longueur de 3 cm et le débit sanguin coronaire est mesuré par un capteur Statham (série S, diamètre interne 2-3 mm). Le signal est raccordé à un débitmètre électromagnétique relié à l'unité d'enregistrement. La mise au zéro est faite en clampant la partie distale du vaisseau.

- *Protocole :*

Après une période d'équilibration de 30 minutes, les animaux reçoivent successivement des injections-témoin d'isoprénaline (0,1, 0,3, 1, 3, 10 mcg/kg) d'adrénaline (0,5 mcg/kg) et de noradrénaline (0,5 mcg/kg). Les injections sont faites toutes les cinq minutes.

Après un repos de 10 minutes, on injecte à l'animal l'adrénolytique bêta. Cinq minutes plus tard, l'animal reçoit à nouveau isoprénaline, adrénaline et noradrénaline.

Le même protocole est répété cinq fois de suite avec des doses différentes du bêta-bloqueur, séparé par des périodes de repos de dix minutes.

L'effet maximum de chaque dose d'isoprénaline sur les différents paramètres est déterminé avant et après chaque dose de bêta-bloqueur. On fait la moyenne des résultats que l'on reporte en coordonnées semilogarithmiques. La courbe dose réponse est tracée pour les effets de l'isoprénaline avant l'administration de tout agoniste et après des doses cumulatives d'adrénolytique bêta.

On évalue l'intensité de l'antagonisme vis-à-vis de l'isoprénaline en calculant le pA_{10} (Arunlakshana et Schild). Le $\log$ du (rapport des doses d'isoprénaline — 1) est rapporté au $\log$ de la dose du bêta-bloqueur en mole par kg. La pA_{10} est le logarithme négatif de la dose molaire d'antagoniste qui augmente le rapport des doses de 10 fois [7].

Le Kö 1366 est étudié sur 10 chiens, le Kö 1313 sur 5 et le propranolol sur 6.

De plus, dans six expériences, le ganglion stellaire droit a été stimulé avec des excitations d'intensité supramaximale, de 5 minutes de durée et dont la fréquence varie de 3 à 30 par seconde. Nous avons étudié l'action des bêta-bloqueurs sur la réponse chronotrope et inotrope positive à cette stimulation.

2) Oreillette isolée de Cobaye

- *Matériel :*

Des cobayes des deux sexes pesant 250 à 300 g sont sacrifiés par un coup sur la nuque et leurs cœurs sont prélevés immédiatement. L'oreillette gauche est disséquée et montée dans une cuve contenant 30 ml de solution de Moran (NaCl: 120 mM; KCl: 5,6 mM; CaCl_2 : 2,2 mM; MgCl_2 : 2,1 mM; NaHCO_3 : 25 mM; dextrose: 10 mM) dans laquelle barbotte un mélange de 95 % O_2 , 5 % CO_2 . La tension appliquée à la préparation est de 1 g. Les expériences sont pratiquées à 31°.

- *Protocole :*

Les courbes doses-réponse à l'isoprénaline sont déterminées avant et après des doses cumulatives de Kö 1366, Kö 1313 et propranolol. Après avoir obtenu des réponses-témoin, 4 concentrations cumulatives d'isoprénaline, de Kö 1366, de Kö 1313 ou de propranolol (temps d'exposition: 10 minutes) sont ajoutées au bain et la courbe dose-réponse à l'isoprénaline est à nouveau déterminée.

L'intensité de l'antagonisme vis-à-vis de l'isoprénaline est évaluée par le calcul du pA_{10} .

3) Bronchoconstriction chez le Cobaye

La méthode utilisée est celle de Konzett et Rössler [77].

Les cobayes (500 à 600 g) sont anesthésiés à l'uréthane (1,16 g/kg I.P.) et ventilés artificiellement par une canule trachéale à l'aide d'une pompe Braun à volume constant.

Les produits sont injectés par la veine jugulaire et la pression trachéale est enregistrée sur un cylindre enfumé.

Un bronchospasme induit par une injection intraveineuse d'acétylcholine (25 à 100 mcg/kg) est inhibé par 20 mcg/kg d'isoprénaline. On calcule la dose moyenne d'adrénolytique bêta nécessaire pour prévenir l'action inhibitrice de l'isoprénaline. Sept à dix préparations sont utilisées pour chaque produit.

4) Réponses métaboliques à l'adrénaline

Les chiens, pesant de 8 à 10 kg, sont anesthésiés au pentobarbital (30 mg/kg). Des échantillons de sang sont recueillis par la veine saphène.

Après une période d'équilibration de 30 minutes, on pratique durant 15 minutes une perfusion d'adrénaline à 2 mcg/kg/mn. On

attend 60 minutes, puis le bêta-bloqueur est injecté et une nouvelle perfusion d'adrénaline est pratiquée.

La glycémie est déterminée par la méthode à la glucose oxydase [72], l'acide lactique est dosé par méthode enzymatique et les acides gras libres par la méthode de Dole [44].

Dans des expériences préliminaires, nous avons montré que l'augmentation de chacun des paramètres par la perfusion d'adrénaline était fixe.

II. — Effets hémodynamiques propres chez le Chien

• *Matériel :*

Dans cette série d'expériences, trente chiens bâtards des deux sexes, pesant 15 à 25 kg, sont anesthésiés au pentobarbital et ventilés comme indiqué ci-dessus.

• *Protocole :*

Après une période d'équilibration de 30 mn, on enregistre les valeurs-témoin de ces paramètres. Chaque animal reçoit une injection de bêta-bloqueur (3 mcg/kg). Après 10 mn, on pratique un nouvel enregistrement. Ce protocole est répété toutes les 30 mn avec cinq autres doses de bêta-bloqueur (10, 30, 100, 300, 1.000 mcg/kg).

Les effets de l'adrénolytique bêta sur tous les paramètres cardiovasculaires sont évalués en comparant la valeur de chaque paramètre 10 mn après une dose donnée du produit avec la valeur-témoin.

Le débit sanguin fémoral est enregistré dans 4 expériences à l'aide d'un capteur Statham, le Kō 1366 ou le Kō 1313 étant injectés dans une collatérale de l'artère fémorale.

Les paramètres suivants sont enregistrés :

- pression artérielle systolique (PAS), pression artérielle diastolique (PAD) en mmHg ;
- débit sanguin aortique, débit sanguin coronaire en l/mn ;
- force de contraction du myocarde en g
- pression ventriculaire gauche, pression ventriculaire gauche de fin de diastole en mmHg ;
- vitesse maximum de montée de la pression ventriculaire gauche en mmHg/sec.

Les paramètres suivants sont calculés :

- pression artérielle moyenne (PAM) en mmHg = $0,43 (PAS - PAD) + PAD$;

- volume d'éjection en ml = débit aortique moyen en ml/mm/fréquence cardiaque en battements/mn ;
- résistance périphérique totale en dynes. s. cm⁻⁵ = PAM $\times$ 13,6 $\times$ 981 $\times$ 60/débit aortique en ml/mn ;
- travail ventriculaire gauche en kgm/mn = PAM $\times$ 13,6 $\times$ 1.055 $\times$ débit aortique moyen en ml/mn.

L'analyse statistique des données est faite par la comparaison par paire.

III. — Les arythmies expérimentales

Les arythmies observées en clinique humaine peuvent survenir dans des circonstances très diverses et les mécanismes étiologiques invoqués sont nombreux. Si certains protocoles expérimentaux peuvent recréer des mécanismes arythmogènes qui ont des équivalents cliniques, il n'est pas possible de recréer les arythmies observées lors des cardiopathies congénitales, des infarctus du myocarde ou spontanément, faute d'en connaître le mécanisme exact.

Pour avoir une idée du pouvoir anti-arythmisant de nos produits, il nous a donc fallu avoir recours à des moyens variés.

Le second problème auquel on se heurte est celui du choix des animaux : il existe des variations dans les capacités de réponse des systèmes cardiovasculaires des différences espèces et l'expérience a montré que certains produits très efficaces chez telle ou telle espèce animale pouvaient s'avérer sans intérêt réel chez l'Homme et inversement. Dans cette expérience purement animale, nous avons dû multiplier le nombre d'espèces utilisées.

Nous avons enfin choisi nos techniques de façon à évaluer l'effet curatif et l'effet préventif des produits sur les arythmies.

1) Arythmies provoquées par l'adrénaline chez le Chien

A) *Description de la méthode*

Nous employons une méthode inspirée de celle décrite par Somani et Lum [135]. Elle étudie l'action préventive de substances anti-arythmisantes sur les troubles du rythme, induits chez le Chien par une injection d'adrénaline.

• *Matériel :*

Nous utilisons des chiens bâtards des deux sexes, pesant de 10 à 22 kg, âgés de 9 mois à 2 ans.

La dénudation de la veine saphène permet la pose d'une canule destinée à toutes les administrations médicamenteuses.

L'anesthésie est faite par injection intraveineuse lente de 30 mg/kg de sel de sodium du mébubarbital. Après intubation endotrachéale, la respiration est assistée par un appareil Bird Mark VII.

L'E.C.G., en dérivation D₂ sur un oscilloscope Katji 310, est enregistré sur un électrocardiographe Mingograph à la vitesse de 10 ou 25 mm/sec.

- *Protocole :*

Après une injection intraveineuse témoin de 150 mcg/kg d'adrénaline, nous enregistrons l'E.C.G. pendant 4 minutes.

Le tracé est analysé selon la méthode de Maling et Moran [98] : pour chaque période de 30 secondes, nous comptons le nombre de battements cardiaques d'origine supraventriculaire et le nombre de battements extra-systoliques ventriculaires. La représentation graphique des résultats portant, en ordonnées, le nombre de battements supraventriculaires d'une part et ventriculaires d'autre part, en abscisses le temps, permet de juger de l'influence de l'adrénaline sur le déclenchement des arythmies et sur la fréquence cardiaque (voir *fig. 7*).

Après un délai de 30 minutes, nous injectons le produit à étudier et deux minutes plus tard, nous pratiquons une nouvelle injection d'adrénaline que nous répétons 15, 30 et 60 minutes plus tard. Les effets de ces injections sont étudiés comme précédemment.

Pour chacun des produits à expérimenter, nous avons utilisé une série de 4 chiens.

B) *Intérêt de la méthode*

L'injection intraveineuse d'adrénaline crée des arythmies de la même façon que la stimulation du système sympathique. C'est un mécanisme qui est souvent en cause dans l'apparition des arythmies en clinique : administration d'adrénaline ou d'autres substances sympathomimétiques, mais aussi influence des efforts physiques, des émotions, de tout stress dans l'apparition des arythmies. La libération de catécholamines endogènes a été incriminée dans l'apparition de fibrillation ventriculaire au décours des infarctus du myocarde [48, 116].

Du point de vue théorique, cette méthode présente, sur les techniques associant à l'adrénaline des anesthésiques généraux, l'avantage d'une plus grande pureté dans le mécanisme d'action. Par contre, elle oblige à utiliser des doses très importantes d'adrénaline qui, dans plusieurs cas, ont entraîné la mort de l'animal.

Le mode d'interprétation des résultats en comptant le nombre de battements d'origine supraventriculaire et ventriculaire augmente la précision de la méthode. Enfin, la répétition des injections d'adrénaline après le produit à étudier permet de juger de la durée de l'effet anti-arythmisant obtenu.

En dehors de son action cardiaque directe, l'adrénaline entraîne une stimulation parasympathique secondaire à l'excitation des baro-récepteurs sinocarotidiens par l'hypertension, qui tend à ralentir le pace maker et à le déplacer vers le nœud auriculoventriculaire. Cette action n'est pas antagonisée par les bêta-bloqueurs. Elle justifie que l'on ait regroupé les extrasystoles supraventriculaires avec les battements d'origine sinusale.

2) Arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Chien

A) *Description de la méthode*

Cette méthode, décrite par Lucchesi [90], étudie l'action curative du produit sur les troubles du rythme induits par des injections répétées d'ouabaïne.

• *Matériel :*

Les conditions d'anesthésie, de surveillance et d'enregistrement sont identiques à celles de la technique précédente.

• *Protocole :*

Nous pratiquons une première administration intraveineuse de 40 mcg/kg d'ouabaïne et 30 minutes plus tard une seconde de 20 mcg/kg. Puis nous injectons des doses de 10 mcg/kg toutes les 15 minutes jusqu'à obtenir une tachycardie ventriculaire stable.

Après avoir vérifié pendant 5 minutes la permanence du trouble du rythme, nous administrons le produit dont nous étudions les effets anti-arythmisants.

Pour décider si un produit anti-arythmisant peut être utile en clinique, nous exigeons comme Lucchesi [90] :

- le retour en rythme sinusal et sa persistance pendant au moins 30 minutes ;
- la réapparition de la tachycardie ventriculaire, à l'issue de ce délai, après injection de 1 à 5 U.I./kg d'isuline ordinaire. On considère généralement que ce protocole permet d'affirmer la persistance de l'ouabaïne dans l'organisme [90, 127].

Si le trouble du rythme réapparaît en cours d'expérience, nous tentons de l'enrayer par des doses complémentaires du produit étudié.

Pour chacun des deux produits, nous avons utilisé une série de 5 chiens.

B) *Intérêt de la méthode*

a) Cette méthode éprouvée est considérée à juste titre comme fidèle et reproductible : les nombreux auteurs qui l'utilisent mentionnent des doses actives de glucosides de même ordre de grandeur : 60 à 100 mcg/kg.

b) Greeff [64] a montré que l'ouabaïne a une demi-vie de 26 heures chez le Chien, supérieure à celle de l'acétylstrophantidine (2 heures) et de la digitaline (10 heures). Ceci permet de considérer que la disparition du trouble du rythme est due au produit expérimenté et non à l'élimination de l'ouabaïne, négligeable durant la période d'observation.

c) La stabilité de la tachycardie ventriculaire que l'on obtient par cette méthode est doublement intéressante :

- en ce qui concerne la pratique expérimentale ;
- du point de vue théorique, la disparition d'un trouble du rythme ventriculaire est le signe d'une indéniable propriété anti-arythmiasante.

d) L'injection d'insuline restaure la tachycardie ventriculaire chez le chien protégé. Ce fait a été retrouvé par plusieurs expérimentateurs [90, 127], mais à notre connaissance, il n'en a jamais été fourni d'explication satisfaisante.

Deux hypothèses peuvent être proposées :

- l'hypoglycémie peut favoriser l'apparition ou la réapparition de la tachycardie ventriculaire de la même façon que Tétréault [145] l'a montré sur le cœur de lapin isolé pour la fibrillation ventriculaire. L'insuline agirait de façon non spécifique par l'hypoglycémie qu'elle entraîne ;
- l'autre hypothèse serait que l'insuline agisse spécifiquement en augmentant la fixation d'ouabaïne sur le cœur, comme l'ont montré Kim et Dressel [74], augmentant ainsi sa toxicité.

3) Arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Cobaye

A) *Description de la méthode*

Décrite par Vaughan Williams et Sekiya [150], elle étudie l'action préventive des produits sur les arythmies induites chez le Cobaye par une perfusion discontinue d'ouabaïne.

- *Matériel :*

Nous utilisons des cobayes mâles pesant de 300 à 400 grammes, anesthésiés à l'uréthane en injection intrapéritonéale à la dose de 1,6 g/kg, 5 minutes avant le début de l'expérience.

Mise en place d'un cathéter dans une veine jugulaire externe, par laquelle on perfusera l'ouabaïne, à l'aide d'une pompe à perfusion, à la vitesse de 0,1 ml/mn.

Mise en place d'une canule dans l'autre jugulaire externe, par laquelle on injectera le produit à étudier deux minutes avant le début de la perfusion.

Après trachéotomie, la respiration est assistée par un appareil Bird Mark VII.

L'E.C.G. est surveillé de façon continue sur un oscilloscope Katji 310 et peut être enregistré par un Mingograph 14. On choisit la dérivation D2.

- *Protocole :*

Nous injectons le produit à étudier.

Deux minutes plus tard, commence la perfusion d'ouabaïne, perfusion discontinue, à raison de 4 mcg en 30 secondes toutes les 1 minute 30.

Nous surveillons l'E.C.G. et nous notons l'heure correspondant à la survenue des premières extrasystoles, de la tachycardie ventriculaire, de la fibrillation ventriculaire et de la mort (voir *fig. 3*).

Pour chaque série, nous calculons la dose moyenne d'ouabaïne, exprimée en mcg/kg, nécessaire à l'apparition de chacun de ces troubles.

Nous calculons l'erreur standard de la moyenne et chaque valeur est comparée à la valeur correspondante des témoins par le test t de Student.

Chaque lot expérimental comporte 8 à 15 animaux.

B) *Intérêt de la méthode*

Les digitaliques provoquent des arythmies par un mécanisme particulier. Les rapports entre, d'une part le système orthosympathique et les catécholamines, d'autre part les digitaliques, ont fait l'objet, tant en ce qui concerne l'activité inotrope de ces derniers [75, 82, 88, 89] que leurs activités arythmisantes [50, 58, 103, 104, 117] d'études nombreuses que nous envisagerons plus loin. Dans cette optique, il semble particulièrement intéressant d'étudier l'action de produits comme les Kö 1313 et 1366 à activité bêta-bloquante très puissante et très pure vis-à-vis des arythmies des digitaliques.

Le Cobaye est choisi comme animal d'expérience en raison de sa sensibilité particulière aux glucosides digitaliques [47]. Cette sensibilité peut être rapprochée de la teneur particulièrement élevée du myocarde de cobaye en catécholamines (2 mcg/kg de tissu frais) comme le pense Klein [75, 76].

La technique de Sekiya et Vaughan Williams présente l'avantage d'être fidèle et éprouvée par de nombreux auteurs pour des produits d'origines variées.

4) Arythmies provoquées par l'aconitine chez le Rat

A) *Description de la méthode*

Inspirée de Baldini [9], la méthode utilisée est celle indiquée par Gilbert [60]. Elle étudie l'effet préventif des produits expérimentés sur l'aconitine.

• *Matériel :*

Nous utilisons des rats mâles pesant de 150 à 250 grammes.

Anesthésie par l'uréthane en injection intrapéritonéale (1,6 g/kg) trois minutes avant l'expérience.

Mise en place d'une canule dans la veine jugulaire externe, par laquelle seront injectés tous les produits.

Après trachéotomie, la respiration est assistée par un appareil Bird Mark 7.

Nous surveillons constamment la dérivation D₂ de l'E.C.G. sur un oscilloscope type Katji 310. Un électrocardiographe type Mingo-graph 14 permet l'enregistrement graphique.

• *Protocole :*

Après injection de 70 mcg/kg d'aconitine, nous surveillons l'E.C.G. pendant 30 minutes. Nous classons les rythmes observés en :

- rythme sinusal ;
- rythmes extrasystoliques comprenant les rythmes auriculaires, nodaux supérieurs, les extrasystoles auriculaires ou ventriculaires ;
- rythmes ventriculaires comprenant les rythmes nodaux inférieurs, les bradycardies et les tachycardies ventriculaires, les extrasystoles ventriculaires en salves répétées, le flutter ventriculaire ;
- fibrillation ventriculaire.

Pour chaque série, on établit la durée moyenne de chaque rythme (chez les animaux chez qui on les observe). On compare les valeurs trouvées dans chaque série expérimentale aux valeurs correspondantes de la série-témoin par le test t de Student.

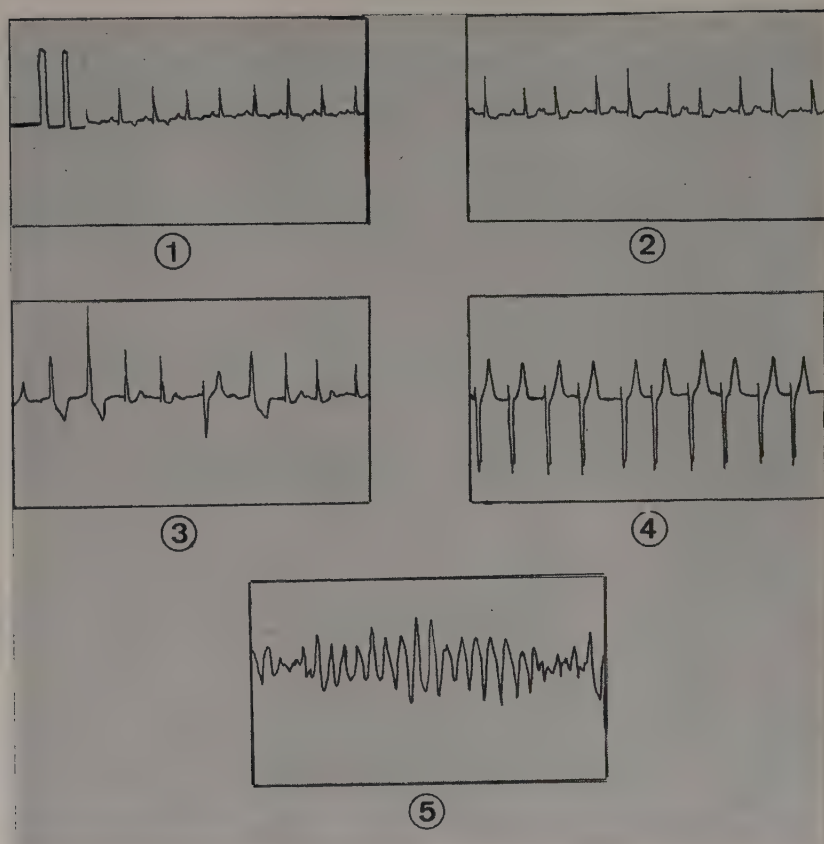


FIGURE 3: Arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Cobaye

1: Rythme sinusal

4: Tachycardie ventriculaire

2: Arythmie sinusale

5: Fibrillation ventriculaire

3: Extrasystoles

B) Intérêt de la méthode

Parmi les méthodes d'arythmies expérimentales proposées jusqu'à maintenant, celles qui utilisent l'aconitine mettent en jeu un mécanisme d'action tout à fait particulier par création de post potentiels (after potentiels) [100]. Le même mécanisme ou un mécanisme analogue a été retrouvé ou invoqué dans la genèse de troubles du rythme dans certains cas pathologiques, notamment en hypothermie [134] et dans la fibrillation auriculaire [146].

L'administration intraveineuse d'aconitine est plus simple à réaliser que l'application locale telle qu'elle a été décrite par de nombreux auteurs [47, 122, 124]. Elle entraîne en outre une altération plus diffuse de l'automatisme. Par contre, la grande variabilité des troubles du rythme engendrés en rend parfois délicate l'interprétation.

IV. — Mesure de la fréquence maximum d'entraînement de l'oreillette isolée du Cobaye

A) *Description de la méthode*

La méthode employée est celle décrite par Dawes [39, 40], et reprise chez le cobaye par Alles et Ellis [5]. Elle mesure la fréquence maximum de stimulation d'une oreillette droite isolée de Cobaye.

• *Matériel :*

Nous utilisons des cobayes des deux sexes pesant de 350 à 450 grammes. Les animaux sont sacrifiés et l'oreillette droite est immédiatement prélevée et suspendue dans du liquide de Locke (*).

Toutes les expériences sont effectuées dans un bain de 50 ml maintenu à 37°C et oxygéné par un mélange de 95 % d'oxygène et de 5 % de gaz carbonique.

L'enregistrement des contractions auriculaires se fait à l'aide d'un levier isotonique, sur un cylindre noirci au noir de fumée.

Deux électrodes sont situées, l'une à la partie inférieure de l'oreillette, isolée du liquide de Locke par les bulles du mélange gazeux, l'autre plongeant dans le bain.

La stimulation est réalisée par des impulsions rectangulaires de 3 millisecondes, fournies par un stimulateur Racia type NS 670.

• *Protocole (voir fig. 4) :*

Après montage de la préparation, nous attendons 30 minutes environ pour que l'oreillette reprenne son automatisme propre. Le cylindre tournant à 37,5 cm/mn, nous calculons la fréquence spontanée de l'oreillette.

Nous recherchons pour des stimuli de 5 secondes à 5 hertz le voltage minimum capable d'entraîner l'oreillette.

(*) Formule du liquide Locke : ClNa : 9 g ; ClK : 0,42 g ; CaCl_2 : 0,24 g ; CO_3HNa : 0,5 g ; Glucose : 2 g ; eau distillée : q.s.p. 1 litre.

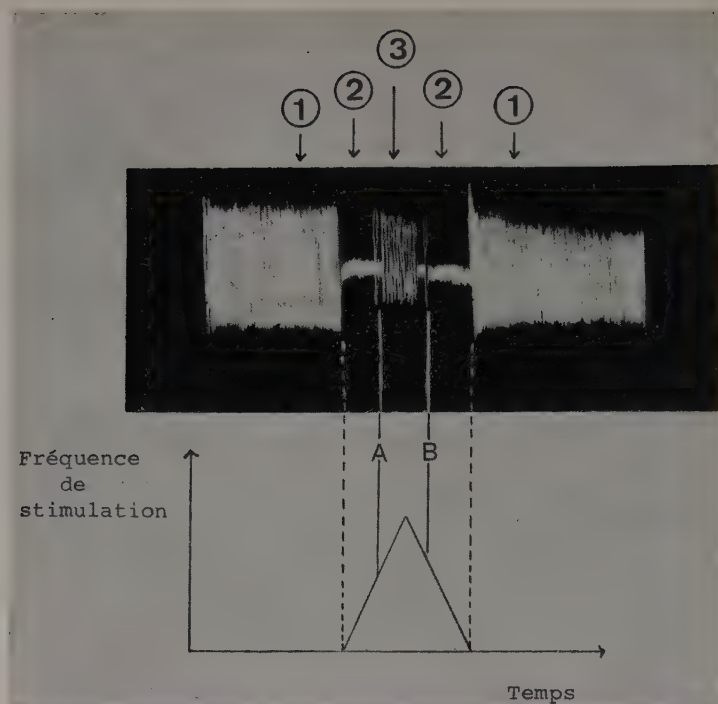


FIGURE 4a: Mesure de la fréquence maximum d'entraînement
 1: Battements spontanés de l'oreillette isolée; 2: Battements pendant la stimulation électrique; 3: Echappement; A: Fréquence de décrochage; B: Fréquence de raccrochage

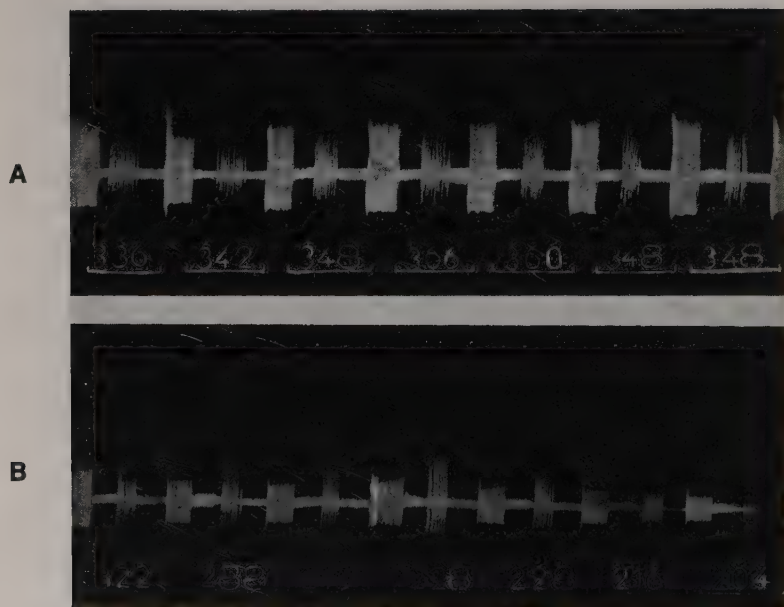


FIGURE 4b :

A: Mesures témoins

B: Mesures après l'adjonction de propranolol (1.10^{-3} mg/ml)

Nous doublons ce voltage seuil, et, le cylindre tournant à 1,9 cm/mn, nous augmentons progressivement la fréquence de stimulation jusqu'à observer un « décrochage » de l'oreillette qui ne suit plus le stimulateur et présente des battements plus lents, plus amples ; nous notons alors la fréquence de décrochage. Puis nous diminuons progressivement la fréquence de stimulation jusqu'à observer un « raccrochage » de l'oreillette qui répond à nouveau à chaque stimulation : ces battements sont plus rapides, moins amples ; nous notons alors la fréquence de raccrochage. Ce protocole est répété toutes les trois minutes pendant 21 minutes.

La fréquence spontanée et le voltage seuil sont à nouveau mesurés et le produit expérimenté ajouté au bain.

Nous renouvelons les mesures de fréquence de décrochage et d'accrochage toutes les 3 minutes pendant 21 minutes. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition ou de stimulation par rapport à la moyenne des sept valeurs témoins précédemment trouvées.

Nous pratiquons enfin une troisième mesure de la fréquence spontanée et du voltage seuil.

Pour chacun des produits et chaque concentration, nous utilisons quatre à six préparations différentes.

B) *Intérêt de la méthode*

• *Notion de période réfractaire (voir schéma n° 1) :*

Une stimulation d'intensité suffisante d'une fibre, nerveuse ou musculaire, entraîne une dépolarisation brusque de sa membrane suivie d'une repolarisation plus lente. Le phénomène se propage le long de la fibre. Si une seconde stimulation survient peu après la première, ses effets seront différents : on dit que la fibre est en période réfractaire :

- dans un premier temps, quelle que soit son intensité, le stimulus ne sera suivi d'aucun effet : la fibre est en période réfractaire absolue (PRA) ;
- l'obtention d'une dépolarisation complète et propagée indique la fin de la période réfractaire efficace (PRE). Entre la fin de la PRA et celle de la PRE si la stimulation est très intense, elle entraînera une petite dépolarisation incomplète, localisée de la membrane ;
- le retour du seuil de stimulation à son état initial marque la fin de la période réfractaire totale (PRT).

• *Relations entre PRE et effets anti-arythmiques :*

Les études menées depuis plusieurs années sur des anti-arythmiques d'origines diverses ont mis en évidence les rapports qui existent

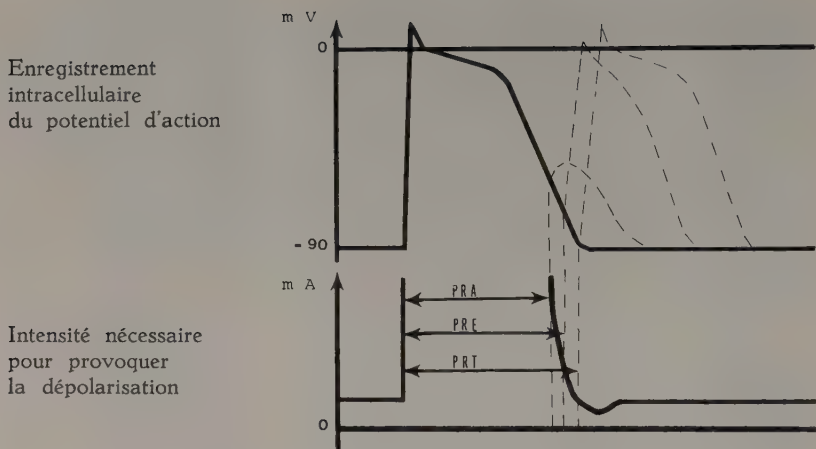


SCHÉMA N° 1 (d'après Singer et Hoffman)

entre l'allongement de la PRE et le pouvoir anti-arythmisant. L'étude de quatre anti-arythmisants a conduit Szekeres à penser que : « L'une des propriétés communes aux anti-arythmisants est (...) qu'ils n'influencent pas la PRT, la PRA étant très peu influencée, mais la PRE très significativement » [143].

- *Fréquence maximum de stimulation (FMS) :*

Vaughan Williams et Szekeres [149] recherchant le plus satisfaisant des tests d'activité antifibrillante *in vitro*, montrent que la mesure de la FMS donne des résultats très semblables à la mesure du seuil électrique de fibrillation.

On a longtemps considéré que la PRE étant le seul facteur limitant de l'augmentation de la fréquence d'entraînement de l'oreillette, la FMS lui était inversement proportionnelle et en permettait l'estimation indirecte.

Cependant, les travaux de Dawes et Vane [41] nous conduisent à penser que l'assimilation d'une augmentation de la FMS à une diminution de la PRE est peut-être abusive. Ces auteurs ont montré, en effet, que la stimulation à grande fréquence modifiait la durée de la PRE dans un sens variable avec les conditions expérimentales, notamment avec la fréquence initiale de stimulation et la durée de la stimulation rapide. De plus, lorsque les stimuli sont suivis de réponses, on relève un allongement du temps de latence de la réponse des tissus cardiaques.

L'importance de l'allongement varie avec la fréquence de stimulation. Ceci modifie vraisemblablement la mesure de la FMS.

Davis et Temte [36] ont d'ailleurs pu observer une diminution simultanée de la FMS et de la PRE mesurée directement par application de leurs stimuli successifs sur la fibre.

V. — Mesure du pouvoir anesthésique local

1) Propriétés anesthésiques de conduction sur nerf sciatique isolé de Grenouille

— *Description de la méthode* : Nous utilisons la méthode décrite par Lucchesi et Iwani [93].

• *Matériel* :

La grenouille est assommée puis décérébrée sans anesthésie. Les deux nerfs sciatiques sont prélevés et conservés dans du liquide de Ringer. Un tronc sera utilisé pour le produit à étudier et l'autre pour le produit de référence.

Le nerf est mis en place dans une cuve remplie de liquide de Ringer et il repose sur cinq électrodes d'argent placées quelques millimètres au-dessus du liquide.

Les deux électrodes du segment proximal sont reliées à un stimulateur Racia TP 2T, celles du segment distal à un préamplificateur Tektronix 122 qui alimente un oscilloscope Tektronix 502 A. L'électrode centrale est reliée à la terre.

L'image du potentiel d'action est photographiée par une caméra Boulitte.

• *Protocole* :

On mesure la hauteur du potentiel d'action enregistré sur l'oscilloscope et on le photographie.

Nous posons sur l'électrode centrale une goutte de la solution à étudier de façon à ce qu'elle noie bien la partie adjacente du nerf.

Nous pratiquons une nouvelle mesure du potentiel d'action 15, 30 et 45 minutes plus tard.

Pour chaque concentration de chaque produit, nous pratiquons 5 à 7 mesures et nous calculons la moyenne du pourcentage de diminution de hauteur du potentiel d'action à la 45^e minute.

2) Propriétés anesthésiques de surface sur cornée de Cobaye

La méthode utilisée est celle de Chance et Lobstein [31].

On applique une concentration commune (1 p. 100) d'un anesthésique local sur les deux yeux d'un cobaye et l'on attouche chaque œil cinq fois pendant les 5 minutes suivantes. La première stimulation est faite 45 secondes après l'instillation.

Le degré d'anesthésie est évalué en comptant le nombre de stimulations qui, sur les 10 pratiquées, n'entraîne pas de clignement réflexe. Il est rapporté à celui de la cocaïne à 1 p. 100.

VI. — Toxicité aiguë chez la Souris

La toxicité aiguë des corps étudiés a été recherchée par injection intraveineuse chez la Souris.

— *Description de la méthode :*

- *Matériel :*

Nous avons utilisé des souris Swiss pesant de 17 à 22 grammes, chaque lot comprenant 50 p. 100 de mâles et 50 p. 100 de femelles.

L'injection des produits est faite dans une veine de la queue à la vitesse de 0,5 ml en 20 secondes.

- *Protocole :*

Pour chaque dose de chaque produit, un lot de 10 souris est utilisé. On compte le nombre de survivants après une période de 4 jours d'observation.

La dose létale 50 (DL 50) est définie comme la dose de produit qui tue 50 p. 100 des animaux. Elle est calculée, avec ses limites pour un intervalle de confiance de 5 p. 100, par la méthode de Lichtfield et Wilcoxon [86].

- *Produits :*

Tous les produits sont en solution dans l'eau distillée à une concentration telle que le volume du liquide injecté soit égal à 2 p. 100 du poids de la souris.

— Chlorhydrate de propranolol : 20, 25, 27, 30, 35 mg/kg.

— Chlorhydrate de Kö 1366 : 30, 40, 50, 60 mg/kg.

— Chlorhydrate de Kö 1313 : 50, 60, 65, 70 mg/kg.

VII. — Produits utilisés

- Chlorhydrate de Kö 1313 racémique.
- Chlorhydrate de Kö 1366 racémique.
- Chlorhydrate d'isoprénaline racémique.
- Chlorhydrate de propranolol racémique.
- Chlorhydrate d'adrénaline lévogyre.
- Bitartrate de noradrénaline lévogyre.
- Ouabaine en solution à 250 mcg par ml.
- Sulfate d'aconitine.
- Gluconate de dihydroquinidine.
- Insuline ordinaire à 40 U.I./ml.

Tous ces produits (sauf l'insuline) ont été utilisés en solutions diluées dans l'eau distillée.

RESULTATS

I. — Propriétés adrénolytiques bêta

1) Chien anesthésié

Les courbes dose/réponse des effets de l'injection intraveineuse d'isoprénaline sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle diastolique, la force de contraction du myocarde et la vitesse de montée maximum de la pression ventriculaire gauche (dLVP/dt) sont déterminées chez 15 Chiens. Le Kö 1366 et le Kö 1313 pour un large éventail de doses (3 à 300 mcg/kg) décalent ces courbes vers la droite, suggérant un antagonisme compétitif.

Le *tableau 1* donne les pA_{10} obtenues pour chaque paramètre et chaque antagoniste.

TABLEAU N° 1 : Valeurs des pA_{10} des Kö 1313 et 1366 et du propranolol sur l'antagonisme de l'isoprénaline chez le Chien anesthésié

	pA_{10}			Rapport d'activité	
	Kö. 13. 13.	Kö. 13. 66.	Propranolol	Kö. 13. 13. Propranolol	Kö. 13. 66. Propranolol
Fréquence cardiaque	6,23	7,66	5,68	35	95
Pression Artérielle Diastolique	6,28	7,60	6,32	0,91	19
Force de contraction du myocarde	6,60	7,30	6,04	3,6	18
dLVP dt	6,42	7,30	5,92	3,1	24

Ainsi, le Kö 1366 apparaît 20 fois plus puissant que le propranolol, et le Kö 1313, 1,5 fois plus puissant.

Nous n'avons pas fait figurer les modifications de débit aortique puisqu'il est augmenté par de petites doses d'isoprénaline (0,1 à 3 mcg/kg), mais qu'il présente une diminution secondaire à fortes doses. La même observation a été faite pour le débit coronaire. Toutefois, le Kö 1366, le Kö 1313 et le propranolol, même à faibles doses, réduisent l'augmentation de ces débits, induite par l'isoprénaline.

2) Oreillette isolée de Cobaye

Kö 1366, Kö 1313 et propranolol entraînent un déplacement parallèle vers la droite de la courbe dose/réponse de l'augmentation de la force contractile induite par l'isoprénaline. Le log de (rapport de doses de l'isoprénaline — 1) est rapporté à la concentration molaire de l'antagoniste.

La pente de régression pour ces trois antagonistes est de 0,94 pour le Kö 1366, de 1,06 pour le Kö 1313 et de 0,90 pour le propranolol. Le pA_{10} obtenu par extrapolation est de 7,41 pour le Kö 1366, 6,30 pour le Kö 1313 et de 6,82 pour le propranolol. Ceci indique que le Kö 1366 est six fois plus puissant que le propranolol et le Kö 1313 trois fois moins.

3) Bronchospasme chez le Cobaye

L'isoprénaline à 20 mcg/kg inhibe le bronchospasme induit par l'acétylcholine. Les doses moyennes d'adrénolytique bêta nécessaires pour supprimer cette inhibition sont de $21,6 \pm 1,8$ mcg/kg pour le Kö 1366, $130,5 \pm 4,7$ mcg/kg pour le Kö 1313 et $96,6 \pm 10$ mcg/kg pour le propranolol.

Le Kö 1366 est environ 4,5 fois plus puissant que le propranolol sur ce test.

4) Effets métaboliques de l'adrénaline

La *figure 5* montre que le Kö 1366, à des doses variant de 10 à 50 mcg/kg, augmente d'abord quelque peu la glycémie et le taux des acides gras libres. Selon la dose, il diminue ou même inhibe l'hyperglycémie et la majoration du taux des AGNE induite par l'adrénaline.

Le propranolol (200 à 500 mcg/kg), presque sans action sur la glycémie et le taux d'acides gras libres de base, réduit l'augmentation induite par l'adrénaline.

FIGURE 5a

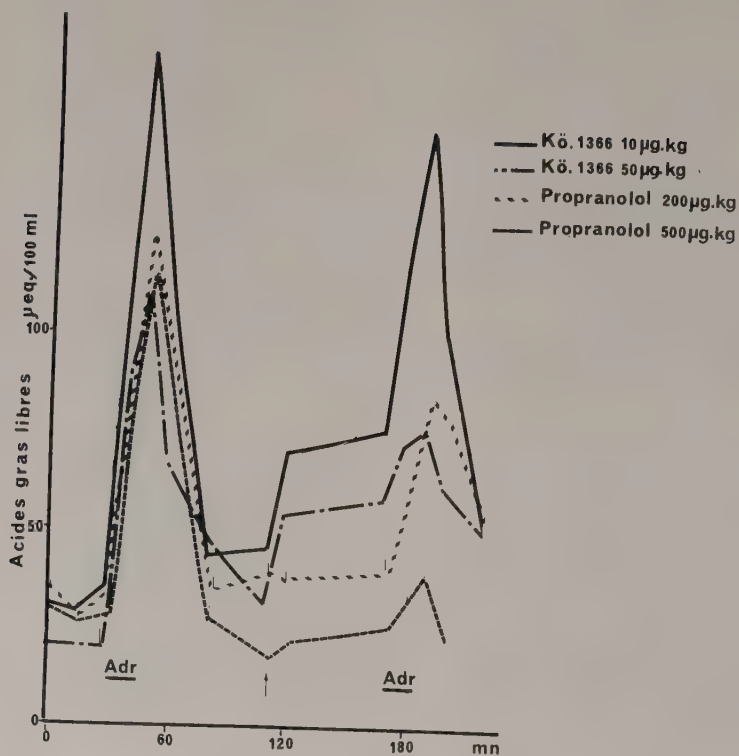
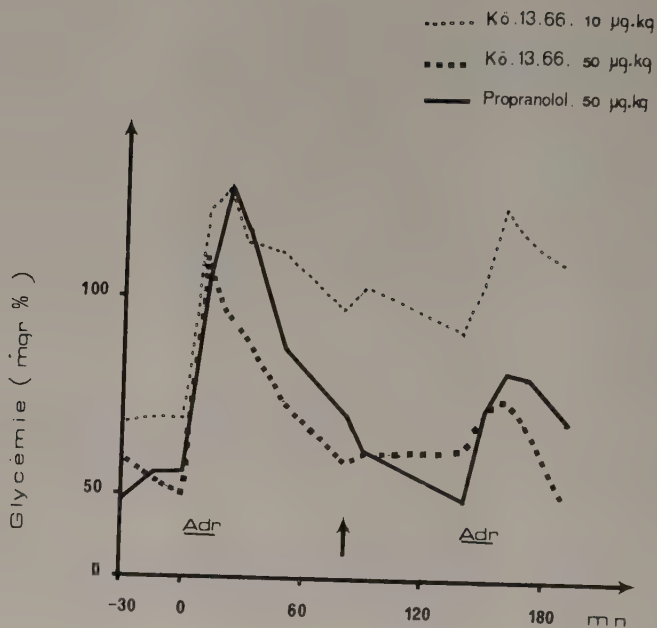


FIGURE 5b

Le Kö 1366 est ainsi 4 à 5 fois plus puissant que le propranolol.

Aucun des produits ne modifie l'hyperlactacidémie secondaire à l'administration d'adrénaline.

5) Modification des réponses à l'adrénaline, la noradrénaline et à la stimulation du ganglion stellaire droit

De faibles doses de Kö 1366 et de Kö 1313 (3 à 30 mcg/kg) réduisent ou même abolissent l'augmentation de fréquence cardiaque, de force de contraction du myocarde, de dLVP/dt et de débit coronaire induits par l'adrénaline (0,5 mcg/kg) et la noradrénaline (0,5 mcg/kg). La réponse vasopressive n'est pas réduite significativement. L'augmentation du débit aortique due à ces deux catécholamines est inversée.

La stimulation du ganglion stellaire droit entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, de la force de contraction du myocarde, du dLVP/dt, des débits aortique et coronaire, qui dépend de la fréquence de stimulation (voir *fig. 6*).

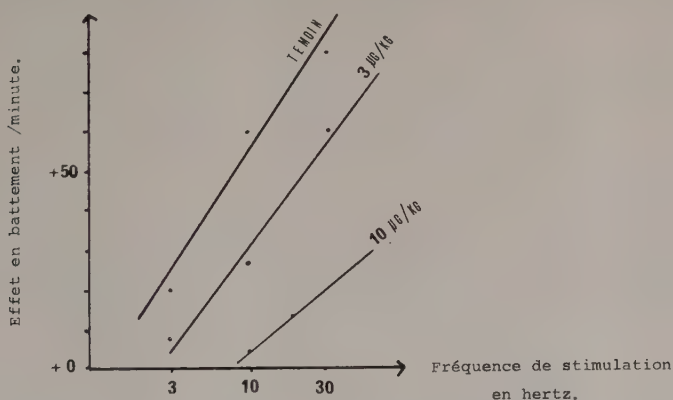


FIGURE 6 : Action du Kö 1366 sur l'action chronotrope de la stimulation du ganglion stellaire droit chez le chien

Dès les faibles doses (3 à 30 mcg/kg), le Kö 1366 réduit ou abolit ces effets. La courbe de réponse dose/fréquence est non seulement déplacée vers la droite, mais l'action maximum est nettement réduite. Une récupération partielle apparaît après 1 h 30-2 h.

II. — Propriétés hémodynamiques propres (Tableau n° 2)

Chez le Chien anesthésié au pentobarbital, le Kö 1366 aux doses cumulatives de 3, 13, 43 mcg/kg ne produit pas de changement significatif de la pression artérielle systolique ou diastolique, de la fréquence cardiaque, de la résistance périphérique totale, de la force de contraction du myocarde du dLVP/dt, de la pression ventriculaire de fin de diastole, du volume d'éjection, du débit aortique ni du travail ventriculaire gauche.

A plus hautes doses (143, 443, 1.443 mcg/kg), une baisse de la pression artérielle apparaît, qui augmente avec la dose. En même temps, le débit aortique augmente discrètement, mais de façon significative. La résistance périphérique totale diminue. Aucun changement de la force de contraction du myocarde et du dLVP/dt n'a été observé.

A des doses allant de 3 mcg/kg à 2 mg/kg, le Kö 1366 ne produit pas de changement du débit dans l'artère coronaire gauche et la résistance vasculaire coronaire est diminuée aux doses de 100 à 1.000 mcg/kg en raison de la réduction de la pression de perfusion.

III. — Arythmies expérimentales

1) Arythmies provoquées par l'adrénaline chez le Chien (fig. 7)

Sur le *tableau n° 3*, nous avons rapporté pour chaque chien le pourcentage de battements ventriculaires observé durant la période d'observation de 4 minutes après chaque injection d'adrénaline.

A) *Injection témoin d'adrénaline*

Après injection de 150 mcg/kg d'adrénaline, nous observons :

- une phase de latence de quelques secondes ;
- un ralentissement de la fréquence sinusale pendant 5 à 10 secondes ;
- l'apparition d'un rythme nodal qui persiste quelques secondes ;
- la survenue d'extrasystoles ventriculaires vers la 20^e seconde ;
- une tachycardie ventriculaire plus ou moins stable qui dure de 1 à 5 minutes ;
- retour en rythme nodal avec quelques extrasystoles ventriculaires parfois bigémées, puis en rythme sinusal.

Kö. 13. 66. en mcg/kg		3	10	30	100	300	1000
Fréquence		133 ± 9,6 128 ± 9,1	127 ± 9 123 ± 10	123 ± 10 118 ± 9,7	114 ± 9,3 117 ± 9,4	126 ± 11 125 ± 13	145 ± 19 138 ± 19
Pression Artérielle	S.	140 ± 9 136 ± 9,7	140 ± 10 132 ± 10	142 ± 10 136 ± 11	143 ± 10 129 ± 10	137 ± 10 125 ± 13	139 ± 15 116 ± 15
Pression Artérielle	D.	99 ± 8,1 97 ± 8,7	93 ± 9 88 ± 7,9	96 ± 8,4 87 ± 7,2	92 ± 8,2 75 ± 5,2	89 ± 9,3 69 ± 6,9	81 ± 10 62 ± 9,7
Pression Artérielle	M.	116 ± 9 111 ± 9	113 ± 9,5 107 ± 8	115 ± 9,1 108 ± 8,7	114 ± 8,2 99 ± 6,7	109 ± 10 93 ± 10	106 ± 12 85 ± 11
Débit Cardiaque		1,52 ± 0,13 1,50 ± 0,13	1,58 ± 0,13 1,58 ± 0,13	1,66 ± 0,14 1,67 ± 0,13	1,56 ± 0,14 1,76 ± 0,17	1,64 ± 0,17 1,93 ± 0,16	1,66 ± 0,25 1,74 ± 0,33
Résistance Périphérique		6310 ± 581 6260 ± 614	6310 ± 756 5960 ± 681	6150 ± 773 5716 ± 681	6560 ± 856 5123 ± 669	6259 ± 1067 4371 ± 659	5920 ± 1483 4954 ± 1456
Volume d'éjection		10,6 ± 1,4 12 ± 1,1	13 ± 1,1 14 ± 1,2	14 ± 1,2 15 ± 1,2	14,5 ± 1,2 16 ± 1,3	14,5 ± 2,2 18 ± 2,8	11 ± 0,6 12 ± 0,9
Travail Ventriculaire		2,64 ± 0,33 2,50 ± 0,34	2,56 ± 0,26 2,51 ± 0,29	2,74 ± 0,31 2,56 ± 0,26	2,54 ± 0,27 2,51 ± 0,28	2,51 ± 0,36 2,51 ± 0,37	2,41 ± 0,32 2,07 ± 0,51
Travail par Battement		21,64 ± 3,13 21,68 ± 3,61	21,77 ± 2,42 23,41 ± 3,03	24,43 ± 2,92 24,20 ± 2,74	24,64 ± 2,11 24,64 ± 2,46	26,80 ± 5,62 29,92 ± 7,38	17,96 ± 1,82 14,56 ± 1,66
Débit Coronaire		40 ± 0,5 37 ± 1,8	34,5 ± 2,3 34,5 ± 2,3	41 ± 5,7 36 ± 2,5	37 ± 4,8 35,5 ± 4,1	24,5 ± 1,5 28 ± 0,8	20 28

TABLEAU N° 2a

Propriétés hémodynamiques des Kö 1366 et Kö 1313 chez le Chien

— Fréquence en battements par minute

— Pressions artérielles en mmHg

— Débit cardiaque en l/mn

— Résistance périphérique totale en dynes.s.cm⁻⁵

— Volume d'éjection en ml

— Travail ventriculaire gauche en kg/mmn

— Travail ventriculaire gauche par battement en g.m

TABLEAU 2b

Kö. 1° 13 en mcg/kg		10	30	100	300	1000
Fréquence		135 ± 12,1 135 ± 12,1	137 ± 11,5 136 ± 11	133 ± 9,7 129 ± 10,3	124 ± 8,4 112 ± 11,1	113 ± 11,2 104 ± 12,6
Pression Artérielle	f	132 ± 6,3 132 ± 6,3	125 ± 4,5 116 ± 11,6	123 ± 4,9 104 ± 10	121 ± 4,6 98 ± 3,7	113 ± 5 85 ± 4,5
Pression Artérielle	D.	79 ± 4,3 79 ± 4,3	78 ± 2,5 70 ± 6,5	78 ± 2,5 61 ± 5,5	75 ± 2,9 56 ± 4,8	73 ± 2,7 50 ± 3,4
Pression Artérielle	M.	101 ± 5,2 101 ± 5,2	98,2 ± 2,2 89,6 ± 8,6	97,2 ± 2,6 79,4 ± 7,1	94,6 ± 2,9 74 ± 3,3	90,8 ± 3,8 66 ± 2,1
Débit Cardiaque		1,65 ± 0,24 1,63 ± 0,22	1,79 ± 0,25 2,34 ± 0,53	1,77 ± 0,23 2,30 ± 0,50	1,70 ± 0,24 1,75 ± 0,26	1,77 ± 0,26 1,69 ± 0,25
Résistance Périphérique		5165 ± 593 5217 ± 563	4736 ± 636 3916 ± 926	4732 ± 635 3370 ± 718	4832 ± 623 3636 ± 426	4466 ± 614 3424 ± 505
Volume d'éjection		12,6 ± 2,6 12,4 ± 2,4	13,4 ± 2,1 17 ± 3,1	13,6 ± 2,1 17,5 ± 3	13,6 ± 1,8 15,9 ± 2,3	15,9 ± 2,3 17,3 ± 3,4
Travail Ventriculaire		2,47 ± 0,49 2,42 ± 0,39	2,53 ± 0,36 2,79 ± 0,37	2,47 ± 0,32 2,48 ± 0,35	2,27 ± 0,28 1,18 ± 0,26	2,28 ± 0,29 1,57 ± 0,19
Travail par Battement		19,10 ± 4,91 18,70 ± 4,55	19,10 ± 3,24 20,80 ± 3,02	19,14 ± 3,24 19,60 ± 2,97	18,40 ± 2,09 17,20 ± 2,90	20,72 ± 2,76 16,20 ± 3,16

TABLEAU N° 3: Pourcentage de battements extrasystoliques observé chez chaque animal

— Avant produit (témoin)

— 2, 15, 30, 60 minutes après injection de 10 mcg/kg de produit

CHIEN N°	TÉMOIN	2'	15'	30'	60'
1	86,2	0	1	1,4	1,6
2	32	0	20,6	6,6	0
3	24	20,7	0	5,6	4
4	94,5	61,5	0	0	0

K 0 1366

CHIEN N°	TÉMOIN	2'	15'	30'	60'
1	73	4,9	10,6	45	47
2	47,5	0	11,3	12,6	22
3	55,5	1,9	0	0	4
4	71,7	0	0	42,5	19

K 0 1313

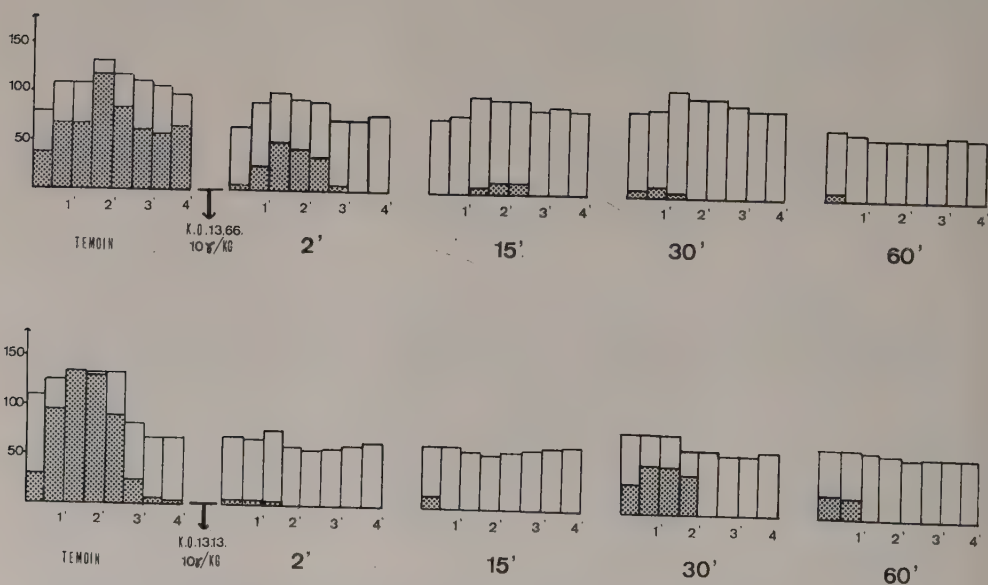


FIGURE 7: Arythmies provoquées par l'adrénaline chez le Chien. Evolution du rythme cardiaque après injection IV de 150 mcg/kg d'adrénaline

— En abscisse: le temps

— En ordonnée:

en noir, nombres de battements ventriculaires
en blanc, nombres de battements supraventriculaires } par période de 30 secondes

B) *Le Kö 1366*

Dans un essai préliminaire, nous avons vérifié que la dose de 10 mcg/kg de Kö 1366 interrompait la tachycardie ventriculaire induite par une injection d'adrénaline et protégeait totalement l'animal vis-à-vis de nouvelles injections d'adrénaline pendant les 60 minutes qui suivent. C'est à cette dose que nous avons étudié les effets anti-arythmisants de ce produit.

L'injection de 10 mcg/kg de Kö 1366 entraîne une diminution de fréquence sinusale de 25 p. 100 environ en deux minutes.

L'injection d'adrénaline deux minutes plus tard ne provoque pas d'arythmie ventriculaire chez 2 chiens sur 4. On observe un ralentissement de la fréquence et un passage en rythme nodal. Chez les deux autres chiens, les arythmies durent bien moins longtemps que chez les témoins.

Lors des injections suivantes, le nombre d'extrasystoles observées après injection d'adrénaline diminue encore. C'est à la 60^e minute après Kö 1366 que la protection est la meilleure.

Trois des chiens utilisés sont morts une heure environ après la fin de l'expérience. Nous n'avons jamais observé de fibrillation ventriculaire, mais nous avons noté constamment une bradycardie avec un sous-décalage de ST très important. Dans le seul cas où la vérification anatomique fut faite, nous avons observé des foyers hémorragiques du muscle cardiaque.

C) *Le Kö 1313*

On ne relève aucune modification de la fréquence cardiaque après injection de 10 mcg/kg de Kö 1313.

L'injection d'adrénaline, deux minutes plus tard, entraîne un ralentissement de la fréquence sinusale, puis l'apparition d'un rythme nodal plus rapide qui persiste une minute environ, avec, dans 2 cas sur 4, l'apparition de quelques extrasystoles ventriculaires. Le retour en rythme sinusal vers la 2^e minute s'accompagne d'une diminution de la fréquence cardiaque ; pendant les deux dernières minutes, la fréquence sinusale croît rapidement jusqu'à atteindre la fréquence initiale.

Les mêmes modifications de fréquence et de rythme surviennent à la 15^e minute.

À la 30^e minute, dans les 4 cas, on observe de nombreuses extrasystoles ventriculaires durant les deux premières minutes.

À la 60^e minute, on a encore observé des extrasystoles, plus nombreuses qu'à la 30^e minute chez chacun des animaux.

Par ailleurs, dans un cas supplémentaire, nous avons pu constater l'action curative d'une dose de 20 mcg/kg de Kö 1313 qui a fait disparaître une tachycardie ventriculaire obtenue après une injection d'adrénaline (voir *fig. 8*).

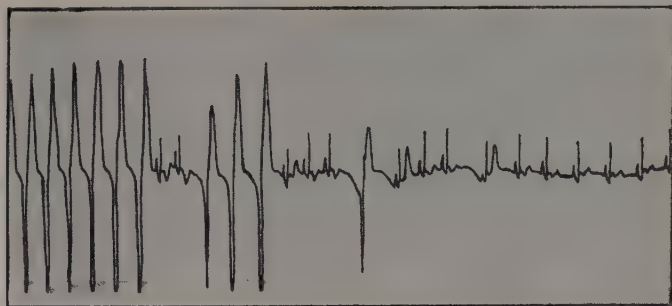


FIGURE 8 : Action curative du Kö 1313
Retour en rythme sinusal d'une tachycardie ventriculaire
après injection de 20 mcg/kg

D) *En conclusion*

Le Kö 1313, comme le Kö 1366, à la dose de 10 mcg/kg, empêche l'apparition des arythmies induites par l'adrénaline chez le Chien pendant au moins une heure. Il semble cependant que leurs actions soient un peu différentes :

- le Kö 1366 est actif immédiatement et cette activité croît progressivement pendant au moins une heure ;
- le Kö 1313 a une action immédiatement maximum qui régresse déjà la 30^e minute, mais qui est encore nette au bout d'une heure ;
- aux doses employées, le Kö 1366 diminue la fréquence sinusale, contrairement au Kö 1313.

2) Arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Chien

A) *Création de la tachycardie ventriculaire par l'ouabaïne*

La fréquence sinusale du Chien anesthésié, dans nos conditions expérimentales, est en moyenne de 154 battements par minute. Après injection de 40 mcg/kg d'ouabaïne, elle diminue progressivement jusqu'à atteindre 85 Hz de la 6^e à la 9^e minute. A la 30^e minute, elle a retrouvé sa valeur initiale.

La seconde injection de 20 mcg/kg d'ouabaine n'a pas ou peu d'action sur la fréquence sinusale, ce qui est en faveur de la nature réflexe de l'action chronotrope de l'ouabaine.

En répétant les injections, on voit apparaître des extrasystoles, puis une tachycardie ventriculaire à 200 battements par minute. Celle-ci survient à la dose moyenne de $82 \pm 3,5$ mcg/kg d'ouabaine.

B) Action du Kö 1366

A l'occasion de deux essais préliminaires, nous avons expérimenté le Kö 1366 à des doses allant de 10 mcg/kg, dose bêta-bloquante, jusqu'à 2 mg/kg. Aucun effet n'a été noté pour les doses les plus faibles. La première action anti-arythmisanste a été constatée pour la dose de 1 mg/kg qui a restauré le rythme sinusal pendant 1 mn 15.

A partir de ces données, nous avons étudié le pouvoir anti-arythmisanste d'une dose de 6 mg/kg en une ou plusieurs injections (cf. tableau n° 4).

TABLEAU N° 4 :

Action curative du Kö 1366 sur la tachycardie ventriculaire provoquée chez le chien par l'ouabaine

T.V. : tachycardie ventriculaire ; E.V. : extrasystoles ventriculaires

N°	Ouabaine mcg/kg	K.O. 13. 66. mg/kg	Action
1	70	2	2 mn sinusal puis E.V.
		+ 1	5 mn sinusal puis E.V.
		+ 1	14 mn sinusal puis E.V.
		+ 1	12 mn sinusal puis E.V.
		+ 1	6 mn sinusal puis E.V.
2	80	3	1 mn 30 sinusal puis E.V.
		+ 1	4 mn 45 E.V.
		+ 1	E.V.
		+ 1	8 mn E.V. puis T.V.
3	90	4	2 mn 15 sinusal puis T.V.
		+ 1	18 mn sinusal avec bouffées de T.V.
		+ 1	>30 mn sinusal
4	100	6	7 mn 20 sinusal puis T.V.
5	90	6	26 mn sinusal puis E.V.
		+ 2	>30 mn sinusal

Chez les 5 Chiens, nous avons obtenu un retour en rythme sinusal temporaire dès la dose de 2 mg/kg. A 6 mg/kg, dans un cas, cet effet a duré plus de 30 minutes et n'a disparu qu'après injection d'insuline. Dans un autre cas, il a persisté 26 minutes et nous avons dû injecter 2 mg/kg supplémentaires pour obtenir plus de 30 minutes de rythme sinusal. Dans les trois autres cas, des extrasystoles ventriculaires sont réapparues après quelques minutes seulement de rythme sinusal.

C) Action du Kö 1313

Comme pour le Kö 1366, nous avons recherché lors de deux essais préliminaires une éventuelle action de doses bêta-bloquantes. Dans un cas, en injections itératives, dans l'autre, en perfusion à la vitesse de 0,2 mg/mn, nous n'avons retrouvé aucune action à des doses atteignant 100 mcg/kg.

Nous avons continué l'étude du Kö 1313 à des doses de 2 à 6 mg/kg. La restauration du rythme sinusal obtenue n'a pas dépassé 5 minutes et nous avons poursuivi l'expérimentation aux doses de 8 mg/kg en une ou plusieurs injections (cf. tableau n° 5).

TABLEAU N° 5 :

Action curative du Kö 1313 sur la tachycardie ventriculaire
provoquée chez le chien par l'ouabaine
T.V. : tachycardie ventriculaire ; E.V. : extrasystoles ventriculaires

N°	Ouabaine mcg/kg	K.O. 13. 13. mg/kg	Action
1	80	0,01	T.V.
		+ 0,04	T.V.
		+ 0,05	T.V.
		+ 1	T.V.
		+ 4	7 mn sinusal puis E.V.
		+ 4	8 mn 30 sinusal puis E.V.
2	60	6	5 mn sinusal puis T.V.
		+ 2	3 mn sinusal puis T.V.
3	90	8	30 mn sinusal
4	80	8	3 mn 45 sinusal puis T.V.
		+ 2	4 mn sinusal puis T.V.
5	80	8	30 mn bradycardie nodale
			10 mn sinusal puis E.V.
		+ 2	30 mn sinusal

A 8 mg/kg, chez 4 chiens sur 5, nous avons obtenu un retour en rythme sinusal ; une fois pendant plus de 30 minutes, les trois autres fois quelques minutes seulement. Chez le cinquième animal, nous avons observé une bradycardie nodale à 65 battements par minute pendant 31 minutes, plus un rythme sinusal précédant la réapparition d'extrasystoles ventriculaires. Après 2 mg/kg supplémentaires, le rythme est redevenu sinusal pendant plus de 30 minutes.

Dans un autre cas (non mentionné sur le tableau), le Kö 1313 (4 + 2 + 2 mg/kg) a entraîné une tachycardie nodale avec de nombreuses extrasystoles ventriculaires, sans retour en rythme sinusal.

D) *En conclusion*

Avec les deux produits :

- aucune action anti-arythmisan­te n'a été observée pour des doses bêta-bloquantes de 10 à 100 mcg/kg ;
- le rythme sinusal a été restauré transitoirement avec des doses de 1 à 8 mg/kg.

Selon les critères de Lucchesi [90] :

- le Kö 1366, à la dose de 6 mg/kg, ne s'est montré anti-arythmisan­te que dans 2 cas sur 5 ;
- le Kö 1313, à la dose de 8 mg/kg, n'a été pleinement efficace que dans une seule expérience et à 10 mg/kg dans deux essais.

3) Arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Cobaye (voir Tableau n° 6)

A) *Lot témoin*

La fréquence sinusale initiale se situe entre 200 et 300 battements par minute. Après mise en route de la perfusion d'ouabaïne, nous observons successivement :

- une arythmie sinusale progressivement croissante qui garde cependant une certaine régularité : l'intervalle TP est alternativement court et long ; il n'y a pas de modification franche de la fréquence cardiaque moyenne. A cette période, nous observons déjà un sous-décalage de ST, signe d'imprégnation digitale ;
- des extrasystoles nodales puis ventriculaires ;
- une tachycardie ventriculaire avec, d'abord, persistance des ondes P et bloc auriculoventriculaire complet, puis disparition de toute activité auriculaire ;
- de la fibrillation ventriculaire ;
- la mort enfin, qui est affirmée après l'observation d'un tracé plat durant 5 minutes.

TABLEAU N° 6 : Arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Cobaye
Ouabaïne perfusion discontinue 4 mcg/1'30" : produits injectés IV 2 mn
avant la perfusion. Dans chaque case : dose moyenne d'ouabaïne qui
déclenche le trouble et erreur standard de la moyenne

— En bas à droite : nombre d'animaux ayant présenté ce rythme

— En bas à gauche : signification • < 0,05 ; •• < 0,01 ; ••• < 0,001

	Dose mg/kg	Nombre d'animaux	Rythmes Extrasystoliques	Rythmes Ventriculaires	Fibrillation Ventriculaire	Mort
TEMOINS	—	15	150 ± 7,5 15	215 ± 7,8 15	230 ± 8,75 15	282 ± 9,9 15
K.O. 13. 66.	0,01	8	155 ± 14,45 8	233 ± 20,9 8	300 ± 20,8 8	347 ± 19,2 8
	0,1	5	132 ± 24,8 5	247 ± 22 5	317 ± 11,7 5	367 ± 24,7 5
	1	8	168 ± 19,2 8	242 ± 14,4 8	341 ± 34,7 5	378 ± 32,9 5
	10	8	189 ± 13,2 7	284 ± 29,9 7	378 ± 34,3 3	447 ± 20 3
K.O. 13. 13.	0,01	8	182 ± 12 7	219 ± 15 7	276 ± 14,9 8	328 ± 17 8
	1	8	189 ± 18 8	256 ± 26,7 8	359 ± 15,6 8	430 ± 22,5 8
	10	8	233 ± 32 6	355 ± 20,4 5	405 1	542 ± 23,5 1
PROPRANOLOL	0,5	8	163 ± 13,4 8	196 ± 17,3 8	237 ± 12,8 7	308 ± 17 7
	4	10	170 ± 17,8 10	286 ± 13,6 8	302 ± 15 8	344 ± 15,6 8

Les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition de ces troubles successifs sont indiquées sur le tableau.

B) Propranolol

Les propriétés anti-arythmisantes du propranolol ont été recherchées par plusieurs auteurs par la technique de Sekiya [128, 150]. Les actions bêta-bloquantes du propranolol sont nettes à des doses inférieures à 1 mg/kg, tandis que son action préventive vis-à-vis des arythmies déclenchées par l'ouabaïne sont patentes à des doses de 2 à 6 mg/kg.

• Effets propres du produit :

La dose de 0,5 mg/kg de propranolol n'entraîne pas de modification de la fréquence sinusale ni de la conduction. A la dose de 4 mg/kg, nous observons une diminution de la fréquence sinusale de 30 p. 100 environ sans modification nette de l'intervalle PR.

- *Effets vis-à-vis des arythmies :*

Après 0,5 mg/kg de propranolol, les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition des troubles ne diffèrent pas significativement des doses témoin ; cependant, dans un cas, on n'a pas observé de fibrillation ventriculaire.

Après 4 mg/kg, la succession des troubles s'enchaîne de façon analogue au lot témoin. Cependant :

- l'arythmie sinusale est volontiers plus importante ;
- dans la moitié des cas environ, l'apparition du rythme ventriculaire est précédée d'une grande bradycardie nodale ou sinusale ;
- dans 2 cas sur 10, nous n'observons pas de fibrillation ventriculaire, la mort se fait par arrêt cardiaque ;
- la dose d'ouabaïne nécessaire à l'apparition des extrasystoles est un peu augmentée, de façon non significative ;
- celles nécessaires à l'apparition des rythmes ventriculaires et de fibrillation ventriculaire sont augmentées de façon hautement significative ;
- les doses létales d'ouabaïne sont elles aussi augmentées, de façon significative.

En conclusion :

A la dose de 0,5 mg/kg, le propranolol ne diminue pas la toxicité de l'ouabaïne chez le Cobaye.

A la dose de 4 mg/kg, le propranolol augmente significativement la dose létale d'ouabaïne, augmente de façon hautement significative les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition de rythmes ventriculaires et de fibrillation ventriculaire, mais reste sans action sur les doses nécessaires à l'apparition d'extrasystoles.

C) *Le Kö 1366*

Les actions préventives du Kö 1366 vis-à-vis des arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Cobaye ont été recherchées à des doses croissantes, allant de 10 mcg/kg, dose à laquelle se manifestent pleinement les actions bêta-bloquantes [49], jusqu'à la dose de 10 mg/kg.

- *Effets propres du produit :*

L'injection de 10 mcg/kg de Kö 1366 n'entraîne aucune variation de la fréquence sinusale. Les doses de 100 mcg et 1 mg/kg entraînent de façon inconstante une faible diminution de cette fréquence, inférieure à 20 p. 100. Après injection de 10 mg/kg, la fréquence sinusale est là encore peu diminuée, de 10 à 20 p. 100 environ,

l'intervalle PR est peu augmenté et on observe un minime élargissement de QRS non chiffrable.

- *Effets du produit sur les arythmies :*

- Doses de 10, 100 et 1.000 mcg/kg : Dans ces trois séries, l'ouabaïne entraîne les troubles du rythme selon le même déroulement que dans le lot témoin ; parfois seulement, une période de grande bradycardie nodale ou sinusale précède l'apparition des rythmes ventriculaires. Par rapport au lot témoin :

- si à 10 et 100 mcg/kg, la fibrillation ventriculaire survient dans tous les cas, à la dose de 1 mg/kg, elle ne survient que dans 5 cas sur 8 ;

- dans les trois séries, les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition des rythmes extrasystoliques et ventriculaires sont un peu augmentées, mais jamais de façon significative ;

- les doses nécessaires à l'apparition de fibrillation ventriculaire sont par contre augmentées de façon très significative.

- Dose de 10 mg/kg : Avec l'ouabaïne, les troubles du rythme surviennent de façon un peu différente par rapport aux précédents :

- nous n'observons presque plus d'arythmie sinusale ni de phase de bradycardie ;

- les extrasystoles nodales ou ventriculaires s'installent, puis on observe souvent l'altération progressive de la morphologie du complexe QRS qui s'élargit, l'onde T devient de plus en plus négative et le segment ST de plus en plus sous-dénivellé en même temps que s'instaure un rythme ventriculaire lent ;

- la fibrillation ventriculaire n'est observée que 3 fois sur 8 ; encore est-elle passagère dans un cas, et dans les deux autres, elle est à grandes mailles amples et lentes, différente de la fibrillation à petites mailles observée chez les témoins ;

- les doses d'ouabaïne nécessaires pour obtenir des rythmes extrasystoliques et ventriculaires sont augmentées significativement par rapport aux témoins, celles qui provoquent la fibrillation ventriculaire ou la mort le sont de façon hautement significative.

En conclusion :

Le Kö 1366 augmente les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition de fibrillation ventriculaire et de la mort chez le Cobaye, et ce, dès la dose de 10 mcg/kg, l'importance de ces effets étant proportionnelle à la dose de produit utilisé. A 10 mg/kg, cette augmentation devient significative pour les rythmes extra-systoliques et ventriculaires, tandis que la survenue de la fibrillation ventriculaire est empêchée dans 60 p. 100 des cas.

D) *Le Kö 1313*

Les effets préventifs du Kö 1313 sur les arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Cobaye ont été recherchés à des doses de 10 mcg à 10 mg/kg.

- *Effets propres du produit :*

Après injection de 10 mcg/kg de Kö 1313, la diminution de fréquence sinusale observée est nulle ou inférieure à 10 p. 100, sans trouble de la conduction. Il en est de même après une dose de 1 mg/kg. Après injection de 10 mg/kg du produit, la fréquence diminue de 20 p. 100 environ, on observe une minime augmentation de l'espace PR sans élargissement de QRS.

- *Effets du produit sur les arythmies :*

— Dose de 10 mcg/kg d'adrénolytique : L'ouabaïne entraîne la même succession de troubles de rythme que chez les témoins. Mais par rapport à ceux-ci, les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition des extrasystoles, de la fibrillation ventriculaire et de la mort sont augmentées significativement.

— Dose de 1 mg/kg : Par rapport aux témoins :

- dans 3 cas, l'apparition de tachycardie ventriculaire est précédée d'un rythme nodal extrêmement lent ; dans 1 cas, le rythme auriculaire reste rapide à 200 Hertz avec bloc auriculoventriculaire complet ;
- les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition des extrasystoles sont augmentées significativement, celles nécessaires à l'apparition des rythmes ventriculaires le sont aussi quoique de façon non significative et celles nécessaires à la fibrillation ventriculaire et à la mort le sont de façon hautement significative.

— Dose de 10 mg/kg : Par rapport aux témoins :

- sur 8 animaux, 6 seulement présentent des extrasystoles, 5 un rythme ventriculaire, un seul de la fibrillation ventriculaire ;
- dans la majorité des cas, avec la progression de l'intoxication à l'ouabaïne, QRS est progressivement déformé et élargi avec ST sous-dénivellé, T négatif. Dans 3 cas, on observe un rythme sinusal lent avec échappement nodal avant l'apparition de la tachycardie ventriculaire ;
- les doses d'ouabaïne nécessaires à l'apparition des extrasystoles sont augmentées de façon significative, celles nécessaires à l'apparition des rythmes ventriculaires, de la fibrillation ventriculaire et de la mort le sont de façon hautement significative.

En conclusion :

Comme le Kō 1366, le Kō 1313 présente une action préventive sur les arythmies induites par l'ouabaïne chez le Cobaye, qui se manifeste déjà à la dose de 10 mcg/kg, portant surtout sur la fibrillation ventriculaire et la mort.

A la dose de 10 mg/kg, cette action intéresse tous les types d'arythmies ; elle est plus importante que celle obtenue avec le Kō 1366 et l'apparition de fibrillation ventriculaire est empêchée dans 80 p. 100 des cas. A cette dose enfin, il apparaît des troubles de la conduction ventriculaire.

4) Arythmies provoquées par l'aconitine chez le Rat (voir Tableau n° 7)

A) *Lot témoin*

Après une injection intraveineuse de 70 mcg/kg d'aconitine, nous observons :

- pendant 15 à 40 secondes, la persistance du rythme sinusal ;
- puis l'apparition de troubles du rythme de types variés : extrasystoles ventriculaires, tachycardie nodale, tachycardie ventriculaire ; dans 5 cas sur 12, on a observé une fibrillation ventriculaire et dans 2 cas sur ces 5 la mort est survenue vers la 15^e minute ; dans les autres cas, en fin d'observation, le rythme était le plus souvent extrasystolique. Jamais nous ne relevons de retour en rythme sinusal.

Le *tableau n° 7* montre que les durées moyennes des rythmes ventriculaires et extrasystoliques ont été sensiblement identiques.

B) *Quinidine*

La dihydroquinidine a été utilisée à la dose de 10 mg/kg comme anti-arythmiant de référence.

Après injection de quinidine, la fréquence sinusale, initialement de 400 battements par minute, diminue de 20 p. 100 environ, l'espace PR est peu augmenté, QRS n'est pas élargi.

A la suite de l'administration d'aconitine, le rythme sinusal persiste 2 à 3 minutes (augmentation hautement significative), puis apparaissent les extrasystoles nodales et ventriculaires, la tachycardie nodale.

Par rapport aux témoins :

- la durée des rythmes extrasystoliques est augmentée de façon significative ;
- la tachycardie ventriculaire ne survient que 6 fois sur 8 ;

TABLEAU N° 7 : Arythmie provoquée par l'aconitine chez le Rat
Aconitine 70 mcg/kg injection jugulaire IV. Produits étudiés injectés
IV 2 mn avant l'aconitine. Dans chaque case : durée moyenne des rythmes
observés et erreur standard de la moyenne

— En bas à droite : nombre d'animaux ayant présenté ce rythme

— En bas à gauche : signification • $p < 0,05$; •• $p < 0,01$; ••• $p < 0,001$

	Dose mg/kg	Nombre d'animaux	Rythme Sinusal	Rythmes Extrasystoliques	Rythmes Ventriculaires	Fibrillation Ventriculaire	Mort
TEMOINS	—	12	25" ± 2" ₁₂	13' 42" ± 2' 01" ₁₀	14' 21" ± 1' 45" ₁₂	5' 52" ± 1' 57" ₅	15' 15" ₂
OPRANOLOL	0,5	8	24" ± 3" ₈	11' 05" ± 3' 27" ₅	15' 07" ± 2' 21" ₈	9' 17" ± 3' 10" ₆	27' 30" ₁
	4	10	• 50" ± 9" ₁₀	• 20' 49" ± 2' 06" ₁₀	• 7' 43" ± 1' 57" ₁₀	2' 15" ± 35" ₃	— ₀
QUINIDINE	10	8	••• 3' 12" ± 26" ₈	• 20' 09" ± 1' 58" ₈	• 8' 52" ± 2' 27" ₆	— ₀	— ₀
K. O. 13. 66.	0,01	10	26" ± 3" ₁₀	9' 46" ± 3' 07" ₁₀	9' 00" ± 2' 07" ₁₀	6' 22" ± 2' 55" ₈	11' 10" ₃
	0,05	5	31" ± 5" ₅	9' 21" ± 2' 43" ₅	12' 24" ± 2' 18" ₅	4' 48" ± 1' 03" ₅	17' 00" ₁
	0,5	5	17" ± 4" ₅	8' 13" ± 2' 35" ₅	6' 45" ± 2' 30" ₅	8' 37" ± 1' 50" ₅	17' 00" ₂
	1	7	21" ± 3" ₇	• 3' 56" ± 1' 22" ₆	19' 53" ± 2' 50" ₇	3' 40" ± 1' 40" ₇	11' 15" ₁
	10	7	• 50" ± 9" ₇	• 6' 30" ± 1' 15" ₇	20' 10" ± 1' 11" ₇	1' 29" ± 15" ₅	24' 30" ₂
K. O. 13. 13.	5	6	31" ± 18" ₆	5' 38" ± 5' 11" ₄	12' 10" ± 4' 12" ₆	6' 35" ± 1' 50" ₄	14' 00" ₂
	10	7	• 39" ± 6" ₇	• 6' 35" ± 2' 50" ₇	16' 57" ± 2' 54" ₇	3' 34" ± 1' 51" ₄	19' 30" ₂

- nous n'avons jamais observé de fibrillation ventriculaire ;
- aucun des animaux n'est mort en cours d'expérimentation ;
- en fin d'expérimentation, le rythme est toujours extrasystolique ;
- deux fois un rythme sinusal transitoire réapparaît en fin d'observation.

En conclusion :

La dihydroquinidine à 10 mg/kg empêche complètement la survenue de la mort, de la fibrillation ventriculaire, diminue, quoique de façon non significative, la durée de la tachycardie ventriculaire, augmente de façon significative la durée des extrasystoles et de façon hautement significative la durée du rythme sinusal.

C) Propranolol

Nous avons utilisé le propranolol aux doses de 0,5 et 4 mg/kg. A la dose de 0,5 mg/kg, son activité bêta-bloquante est puissante et

pure [10, 13]; à la dose de 4 mg/kg, apparaissent l'essentiel de ses activités anti-arythmisantes et des propriétés dites quinidiniques [10, 92].

— A la dose de 0,5 mg/kg, le propranolol ne change pas les valeurs trouvées de façon significative par rapport aux témoins. Six animaux sur 8 ont présenté de la fibrillation ventriculaire, et l'un d'eux est mort dans le temps d'observation.

— A la dose de 4 mg/kg, on observe après l'injection de propranolol une diminution de fréquence de 40 p. 100 environ sans modification de l'intervalle PR, ni élargissement de QRS.

Après injection d'aconitine, le rythme sinusal persiste 30 à 120 secondes, puis apparaissent les extrasystoles, les tachycardies nodale, ventriculaire. Par rapport aux témoins :

— aucun des animaux n'est mort en cours d'expérimentation :

— on observe de la fibrillation dans 3 cas seulement sur 10.

En conclusion :

Le propranolol, à la dose de 0,5 mg/kg, est sans action sur les arythmies provoquées par l'aconitine chez le Rat. A la dose de 4 mg/kg, il empêche la survenue de la mort, augmente de façon significative la durée des rythmes sinusal et extrasystoliques, diminue la durée des rythmes ventriculaires de façon significative.

L'action préventive du propranolol à la dose de 4 mg/kg sur les arythmies provoquées par l'aconitine chez le Rat est donc moins complète que celle obtenue avec 10 mg/kg de dihydroquinidine.

D) *Le Kö 1366*

Les actions préventives du Kö 1366 vis-à-vis des arythmies provoquées par l'aconitine chez le Rat ont été recherchées à des doses croissantes allant de 10 mcg/kg, dose à laquelle se manifestent pleinement ses actions bêta-bloquantes [49], jusqu'à 10 mg/kg.

— De 10 à 500 mcg/kg, après injection du Kö 1366, la diminution de fréquence sinusale observée est inférieure à 10 p. 100 sans aucun élargissement de l'intervalle PR ou QRS.

L'action de l'aconitine y est semblable à celle observée dans le lot témoin. Toutefois :

— A 50 mcg/kg, dans un cas, on a observé 4 minutes après l'injection d'aconitine un arrêt cardiaque de 1 minute avec reprise d'un rythme ventriculaire lent ; à la fin de la période d'observation, le rythme était sinusal avec extrasystoles bigéminées.

— A 500 mcg/kg, après aconitine, on a observé dans un cas une phase de bradycardie ventriculaire avec élargissement de QRS.

— A la dose de 1 mg/kg, la fréquence sinusale diminue de 30 p. 100 après injection du Kö 1366 sans altération de PR ou de QRS.

Après l'aconitine, on note une diminution très significative de la durée des rythmes extrasystoliques et une augmentation, quoique non significative, de la durée des rythmes ventriculaires. Tous les animaux ont présenté de la fibrillation ventriculaire. Un animal sur 7 est mort dans la période d'observation. Dans 2 cas, on a observé vers la 5^e minute des phases d'arrêt ventriculaire avec persistance d'un rythme auriculaire à 600/mn, puis reprise en bradycardie ventriculaire.

— A la dose de 10 mg/kg, après injection du Kö 1366, la fréquence sinusale diminue de 45 p. 100 environ, l'intervalle PR est un peu augmenté, QRS n'est pas élargi.

L'aconitine provoque une fibrillation ventriculaire dans 5 cas sur 7 ; dans 2 cas, la mort survient par arrêt cardiaque et non par fibrillation ; dans 1 cas, on observe de façon passagère un bloc auriculoventriculaire ; en fin d'expérience, les rythmes ventriculaires observés sont souvent lents (150/mn) avec net élargissement des complexes QRS.

Par rapport aux témoins :

- les durées du rythme sinusal d'une part, des rythmes ventriculaires d'autre part, sont augmentées de façon significative ;
- la durée des rythmes extrasystoliques est diminuée de façon très significative.

En conclusion :

A aucune des doses étudiées le Kö 1366 ne prévient les arythmies induites par l'aconitine chez le Rat, la diminution de durée des rythmes extrasystoliques observée étant plus une conséquence de l'augmentation de durée des rythmes ventriculaires qu'un effet bénéfique.

A fortes doses, nous avons observé des troubles de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, peut-être explicables par l'effet propre du produit : l'injection du produit seul chez deux rats a entraîné chez l'un un bloc auriculoventriculaire à la dose de 30 mg/kg, chez l'autre un simple allongement de PR.

E) *Le Kö 1313*

Tenant compte des résultats précédents, nous nous sommes limités pour ce dérivé à deux doses : 5 et 10 mg/kg.

Après injection de 5 mg/kg de Kö 1313, on observe une diminution de la fréquence sinusale de 45 p. 100 environ avec peu d'augmentation de PR et sans altération de QRS.

L'aconitine provoque chez 4 animaux sur 6 de la fibrillation ventriculaire et 2 meurent au cours de la période d'observation. Les rythmes ventriculaires sont souvent lents avec élargissement de QRS. La durée des rythmes extrasystoliques est diminuée par rapport aux témoins, quoique de façon non significative.

A la dose de 10 mg/kg de Kö 1313, la fréquence sinusale diminue de 50 p. 100 environ, PR est peu augmenté, QRS n'est pas élargi.

Après l'injection d'aconitine, on observe des extrasystoles, des tachycardies nodales et ventriculaires, puis souvent des bradycardies ventriculaires avec élargissement de QRS.

Par rapport aux témoins:

- la durée du rythme sinusal est augmentée de façon significative ;
- la durée des rythmes extrasystoliques est diminuée de façon significative ;
- 4 animaux sur 7 présentent de la fibrillation et 2 meurent durant la période d'observation.

En conclusion :

Le Kö 1313 non plus que le Kö 1366 n'a d'action préventive sur les arythmies ventriculaires provoquées par l'aconitine chez le Rat.

A fortes doses, on observe des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire.

IV. — Mesure de la fréquence maximum de stimulation de l'oreillette isolée de Cobaye

Nous rapportons sur le *tableau n° 8* les variations des fréquences de décrochage et d'accrochage de l'oreillette après 12 et 21 minutes de contact avec chaque produit étudié.

A) *Propranolol*

A toutes les concentrations étudiées (10^{-4} , 10^{-3} et 5.10^{-3} mg/ml), on observe une diminution de la fréquence maximum de stimulation (FMS). Cette diminution est proportionnelle à la concentration du produit d'une part et au temps d'exposition de l'oreillette au produit d'autre part. Les valeurs trouvées par la mesure des fréquences d'accrochage sont très proches et légèrement supérieures à celles trouvées par mesure des fréquences de décrochage.

B) *Hydroquinidine*

L'hydroquinidine, aux concentrations de 10^{-4} et de 10^{-3} mg/ml, entraîne une diminution de la FMS qui est, à la 21^e minute de temps

TABLEAU N° 8 : Mesure de la fréquence maximum d'entraînement sur l'oreillette isolée de Cobaye

		% de variation de la fréquence de décrochage		% de variation de la fréquence d'accrochage		Animaux utilisés
Temps d'exposition au produit		12'	21'	12'	21'	—
PROPRANOLOL	$1 \cdot 10^{-4}$ mg/ml	- 12	- 15,8	- 13,7	- 18,3	5
	$1 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	- 30,7	- 35,8	- 33,7	- 39,4	5
	$5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	- 51,9	- 57,1	- 55,2	- 59,6	4
K.O. 13.66.	$1 \cdot 10^{-4}$ mg/ml	+ 4,8	+ 6,2	+ 6,9	+ 4,9	5
	$1 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	- 0,2	- 1,4	- 0,6	- 2,4	6
	$5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	- 8,7	- 9,3	- 6,7	- 8,7	5
	$1 \cdot 10^{-2}$ mg/ml	- 19,9	- 20,3	- 18,4	- 19,2	5
K.O. 13.13.	$1 \cdot 10^{-4}$ mg/ml	+ 1,5	+ 3,8	+ 2,9	+ 5,4	5
	$5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	- 5,7	- 4	- 5,9	- 3,8	5
	$1 \cdot 10^{-2}$ mg/ml	- 18,7	- 22,2	- 23	- 22,3	5
QUINIDINE	$1 \cdot 10^{-4}$ mg/ml	- 11,5	- 12,6	- 9,7	- 10,5	6
	$1 \cdot 10^{-3}$ mg/ml	- 17,9	- 32,5	- 18,9	- 31,8	5

de contact, respectivement de 12,6 et 32,5 p. 100 (fréquence de décrochage). Comme pour le propranolol, cette action est proportionnelle à la concentration du produit d'une part, et au temps de contact d'autre part.

C) *Le Kö 1366*

A la concentration de 10^{-4} mg/ml, nous observons une augmentation de la FMS peu importante, mais significative ($p < 0,05$) pour chacune des préparations. Cette augmentation croît avec le temps de contact et atteint 6,2 p. 100 à la 21^e minute.

A la concentration de 10^{-3} mg/ml, nous notons à la 3^e minute du temps de contact une légère augmentation de 4,5 p. 100 de la fréquence maximum de stimulation ; celle-ci, par contre, est quasiment inchangée de la 6^e à la 24^e minute, les valeurs trouvées variant de - 1,2 p. 100 à + 1,9 p. 100.

Les concentrations de $5 \cdot 10^{-3}$ et de 10^{-2} mg/ml provoquent une diminution de la fréquence maximum de stimulation d'autant plus nette que le temps d'exposition de l'oreillette au produit est plus grand et la dose plus forte ; elle atteint 20 p. 100 après 21 minutes de contact à la concentration de 10^{-2} mg/ml.

D) *Le Kö 1313*

A la concentration de 10^{-4} mg/ml, on retrouve comme précédemment une légère augmentation de la fréquence maximum de stimulation de l'ordre de 2 à 3 p. 100, cependant significative ($p < 0,05$) pour chaque préparation.

A la concentration de $5 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, on observe une légère diminution de la fréquence maximum de stimulation de 4 à 6 p. 100.

Cette diminution atteint environ 20 p. 100 à la concentration de 10^{-2} mg/ml.

E) *Le Sotalol*

A la 12^e minute, la fréquence maximum d'entraînement a été augmentée de 4 p. 100 pour 10^{-3} mg/ml. A la concentration de 10^{-2} mg/ml, l'action s'inverse et on observe une diminution de 5 p. 100. Cette diminution atteint 15 p. 100 à $5 \cdot 10^{-2}$ mg/ml.

En conclusion :

Le propranolol, à toutes les concentrations étudiées, diminue la fréquence maximum de stimulation de l'oreillette, c'est-à-dire, augmenterait la période réfractaire efficace de l'oreillette. Ceci est en accord avec les résultats rapportés par d'autres auteurs [43, 83].

La quinidine a une action quantitativement analogue à celle du propranolol.

Le Kö 1366 et le Kö 1313 présentent une action diphasique comparable pour les deux produits :

- à faibles doses, ils entraînent une petite augmentation de la fréquence maximum de stimulation, ce qui correspondrait à une légère diminution de la période réfractaire efficace de l'oreillette ;
- ce n'est qu'à fortes doses qu'ils diminuent de façon notable la fréquence maximum de stimulation ; une diminution d'environ 20 p. 100 de cette fréquence s'observe avec 10^{-2} mg/ml de Kö 1366 ou de Kö 1313. Une dose cinquante fois plus faible de propranolol (entre 10^{-3} et 10^{-4} mg/ml) semble suffisante pour obtenir un résultat semblable.

Le sotalol, comme les Kö 1366 et Kö 1313, montre une action diphasique, mais des concentrations dix fois supérieures sont nécessaires pour obtenir les mêmes effets.

Par ailleurs, nous avons étudié sur des préparations non stimulées l'influence du propranolol, du Kö 1313 et du Kö 1366 sur la fréquence et l'amplitude des battements spontanés de l'oreillette isolée :

- le propranolol, à la dose de 5.10^{-3} mg/ml, entraîne toujours une diminution de la fréquence spontanée et de l'amplitude des battements ;
- à aucune des concentrations étudiées, le Kö 1366 et le Kö 1313 n'ont d'action nette, les variations observées se confondant avec les variations spontanées de la préparation.

V. — Mesure des propriétés anesthésiques locales

1) Nerf sciatique isolé de Grenouille

La concentration de produit qui diminue de 50 p. 100 la hauteur du potentiel d'action a été déterminée graphiquement. Elle est environ de $1,8.10^{-2}$ M/l pour le Kö 1366, de $1,6.10^{-2}$ M/l pour le Kö 1313 et de $3,6.10^{-3}$ M/l pour le propranolol. Sur ce test, le Kö 1366 et le Kö 1313 apparaissent 20 fois moins anesthésique local que le propranolol.

2) Cornée de Cobaye

Par rapport à la cocaïne ($\equiv 1$), le pouvoir anesthésique local du Kö 1313 est de 0,16 et celui du Kö 1366 est de 0,30.

Sur ce tests, le pouvoir anesthésique local du Kö 1366 apparaît 3 fois moindre que celui de la cocaïne.

VI. — Toxicité aiguë

Après injection, la mort est survenue dans un délai de 1 à 10 minutes.

Les doses létales 50 du propranolol, du Kö 1313 et du Kö 1366 sont indiquées sur le *tableau n° 9*, avec l'erreur standard et les limites calculées pour une erreur de 5 p. 100.

Produit	DL ₅₀ $\pm$ E.S. (mg/kg)	Limites pour $\alpha < 5$ p 100
Propranolol	27 $\pm$ 1	25 $<$ DL ₅₀ $<$ 29
Kö. 13. 66.	46 $\pm$ 2,7	41 $<$ DL ₅₀ $<$ 51
Kö. 13. 13.	62 $\pm$ 3	56 $<$ DL ₅₀ $<$ 68

TABLEAU N° 9 : Toxicité
chez la souris
en injection IV

DISCUSSION

I. — Propriétés adrénolytiques bêta

Le Kö 1313 et le Kö 1366 antagonisent les effets stimulants cardiaques de l'isoprénaline, de la noradrénaline et de l'adrénaline. Ils réduisent ou abolissent les effets relaxants de l'isoprénaline sur les muscles bronchiques. De plus, le Kö 1366 réduit l'augmentation de la glycémie et du taux des AGNE induite par l'adrénaline.

Bien que les effets métaboliques de l'adrénaline ne soient diminués que par des fortes doses de Kö 1366, ce produit ne permet pas de séparer des récepteurs β_1 et β_2 , contrairement au practolol [46] qui antagonise seulement les effets cardiaques et de la butoxamine [155] qui s'oppose essentiellement aux effets bronchiques, vasculaires et métaboliques des sympathomimétiques bêta.

Nos données suggèrent que la nature de l'antagoniste est, au moins pour un large éventail de doses, de type compétitif.

Le tableau n° 10 indique les pA_{10} des plus puissants des adrénolytiques bêta et du propranolol. Pour l'USVC 6524, nous l'avons calculé à partir des pA_2 rapportés par Lévy [81]. Le pA_{10} ainsi obtenu est une valeur approximative ($pA_2 - pA_{10} = 0,95$).

TABLEAU N° 10

	LB. 46.	Kö. 13. 66.	USVC 65. 24	Kö. 13. 13.	Propranolol
Fréquence cardiaque	7,28	7,66	6,74	6,23	5,68
Pression Artérielle Diastolique	7,68	7,60		6,28	6,32
Force de contraction du myocarde	7,48	7,30	6,57	6,60	6,04
$\frac{dLVP}{dt}$	7,14	7,30		6,42	5,92

Le Kö 1366 et le prinodolol sont tous deux environ 20 fois plus puissants que le propranolol. L'USVC 6524 l'est 3,4 fois et le Kö 1313, 1,5 fois seulement.

Le Kö 1366 est donc un des plus puissants des adrénolytiques bêta actuellement connus.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Engelhardt et Traunecker [49].

II. — Propriétés hémodynamiques propres

Ce travail démontre le très puissant pouvoir adrénolytique bêta du Kö 1366 et celui toutefois moins important du Kö 1313. Contrairement au propranolol, cette action ne s'accompagne pas de dépression myocardique.

Dans nos expériences, ces produits n'entraînent aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni de la force de contraction. Ainsi, au contraire du DCI [106], du pronétholol [23], de l'alprénolol [2], ils apparaissent être dénués de propriétés intrinsèques de stimulation des bêta-récepteurs.

Par ailleurs, chez le Chien anesthésié au pentobarbital comme sur l'oreillette isolée de Cobaye, le Kö 1313 et le Kö 1366 ne montrent pas d'effet dépresseur cardiaque. Chez le Chien, nous n'avons noté aucune variation de la force de contraction du myocarde, du $dLVP/dt$, de la pression ventriculaire gauche de fin de diastole pour des doses allant de 3 à 1.400 mcg/kg.

Le débit aortique, la pression artérielle et la fréquence cardiaque ne subissent aucune variation pour des doses de 3 à 100 mcg/kg. A plus fortes doses, la pression artérielle diminue et le débit aortique augmente, de façon discrète mais significative. La baisse de la pression artérielle est donc due à une diminution de la résistance périphérique totale.

Injectés dans l'artère fémorale, le Kö 1313 et le Kö 1366 augmentent le débit sanguin d'autant plus que la dose est plus élevée. Ces deux produits entraînent donc une vasodilatation périphérique.

Le Kö 1366, comme le prinodolol [63] et le practolol [29], ne modifie pas le débit coronaire et diminue même la résistance vasculaire coronaire à des doses de 0,10 à 1,5 mg/kg, contrairement au propranolol [52, 66, 78].

III. — Arythmies expérimentales

1) Arythmies induites par l'adrénaline

• A) *Etat de la question*

Les actions de plusieurs anti-arythmisiants ont été étudiées sur les arythmies créées par la seule injection intraveineuse d'adrénaline : non adrénolytiques bêta comme l'imipramine [127] ou adrénolytiques bêta pour l'INPEA [135], le pronéthanolol [135], le sotalol [136], le prinodolol [63], le Kö 592 [137].

Les doses efficaces d'imipramine ou de chlorimipramine vis-à-vis des arythmies déclenchées par l'adrénaline sont du même ordre de grandeur que celles actives sur les arythmies provoquées par l'ouabaïne.

En ce qui concerne les adrénolytiques bêta étudiés, les doses qui s'opposent aux arythmies adrénaliniques sont semblables aux doses bêta-bloquantes. Celles qui s'opposent aux arythmies digitaliques sont nettement supérieures. Ce point a été noté également en ce qui concerne les arythmies obtenues par l'association de chloroforme et d'adrénaline [91, 10].

L'action préventive des adrénolytiques bêta vis-à-vis des arythmies induites par l'adrénaline peut donc être considérée comme une action spécifique par blocage des récepteurs bêta.

B) *Apport de nos résultats*

Aux doses spécifiquement bêta-bloquantes (10 mcg/kg), le Kö 1313 et le Kö 1366 s'opposent à la production d'arythmies par l'adrénaline. Ce résultat est analogue à ceux obtenus avec les autres adrénolytiques bêta.

Nous avons trouvé une différence dans le délai et la durée d'action du Kö 1313 et du Kö 1366, ce dernier agissant plus lentement mais plus longtemps. L'explication peut être recherchée au niveau de la diffusion et du catabolisme de ces produits. Cependant, une autre raison de la moindre durée d'action du Kö 1313 peut être trouvée dans sa plus faible activité adrénolytique [49].

2) Arythmies induites par les digitaliques

A) *Etat de la question*

• *Médiation sympathique des effets des digitaliques :*

Les hétérosides cardiotoniques, quel que soit l'hétéroside considéré, exercent à faibles doses une action inotrope positive. A doses supérieures, surviennent en outre des troubles de l'excitabilité car-

diague. En raison de l'importance de ces produits en thérapeutique et de l'utilisation de cette action arythmisanter en expérimentation, ces différentes propriétés ont été bien étudiées par de nombreux auteurs, particulièrement les rapports existant entre le mécanisme d'action des digitaliques et le système orthosympathique.

Ces travaux, selon la propriété pharmacologique étudiée ou l'es-
pèce employée, ont apporté des arguments en faveur d'un antagonisme ou au contraire d'une synergie entre les digitaliques et le système sympathique.

a) *Action de l'ouabaïne sur les centres végétatifs* : Une action arythmisanter par stimulation des centres orthosympathiques ou parasympathiques a été mise en évidence depuis plusieurs années pour de nombreux produits injectés dans les ventricules cérébraux.

Basuray [11] a récemment rapporté que l'ouabaïne possédait une action parasympathomimétique d'origine centrale : injectée dans les ventricules cérébraux, elle entraîne une bradycardie qui disparaît après vagotomie.

Bircher [22] a montré que le deslanoside injecté dans le quatrième ventricule chez le Chien possédait une action arythmisanter qui disparaît après sympathectomie cervicale et vagotomie. Ces expériences évoquent une stimulation des centres sympathiques et parasympathiques par les digitaliques. Abiko [1] a par contre observé une diminution du tonus sympathique après injection intraveineuse de doses croissantes d'ouabaïne. Les observations de Daggett [35] sur l'action d'une dose faible d'acétylstrophantidine sur la contraction du myocarde semblent confirmer cette opinion.

Gillis [61], étudiant chez le Chat les effets d'une injection d'ouabaïne dans les ventricules cérébraux sur les potentiels d'action des fibres sympathiques préganglionnaires, a observé soit une inhibition, soit une stimulation du tonus orthosympathique cardiaque. Il a montré que l'inhibition survenait aux doses faibles et était d'origine réflexe, et que la stimulation, d'origine centrale, pouvait être antagonisée par de fortes doses de propranolol (1,5 à 6 mg/kg). L'auteur n'a malheureusement pas essayé de doses spécifiquement bêta-bloquantes.

Les travaux poursuivis chez le Chat par McLain [95, 96] ont retrouvé cette inhibition réflexe du sympathique après injection d'ouabaïne et ont montré qu'il était secondaire à une stimulation des chémorécepteurs carotidiens. Pour des doses arythmisanter d'ouabaïne, cet auteur trouve aussi une augmentation de l'activité des nerfs sympathiques.

b) *Effets tensionnels de l'adrénaline* : Staneva [140], étudiant les actions tensionnelles de l'adrénaline, de la noradrénaline

et de l'isoprénaline et leurs modifications au cours d'une intoxication digitalique, trouve que l'ouabaïne potentialise les effets alpha et bêta de ces corps.

c) *Action chronotrope des digitaliques* : Mendez [103], étudiant les effets d'injections répétées d'adrénaline au cours d'une perfusion d'ouabaïne chez le Chien, trouve que les digitaliques s'opposent à l'action chronotrope positive de l'adrénaline, mais qu'il ne s'agit pas d'un antagonisme compétitif. Ces résultats, retrouvés par Nadeau [108], ont été confirmés par Sekiya [128] qui évoque même la possibilité que : « La composante non vagale du ralentissement du rythme cardiaque puisse être attribuée à un antagonisme avec le système sympathique. »

d) *Action sur la période réfractaire* : L'étude de l'influence de l'acétyldigoxine sur la période réfractaire efficace (PRE) auriculo-ventriculaire chez des Chiens intacts ou dont le cœur a été dennervé, a conduit Mendez [104] à penser que « si, à très fortes doses, les digitaliques peuvent augmenter la PRE auriculoventriculaire par action directe, à faibles doses, cette action se fait en inhibant le système orthosympathique ». Ces résultats ont été confirmés par Morrow et Gaffney [107].

e) *Actions inotropes* : Certains résultats d'expériences semblent montrer une corrélation entre l'activité inotrope positive des digitaliques et le taux de catécholamines cardiaques :

— Tanz [144], Levy et Richards [82], travaillant sur des cœurs isolés de Lapin ou de Chat, ont montré qu'un traitement par la réserpine à doses suffisantes :

— diminue de 90 à 98 p. 100 la teneur en catécholamines du tissu cardiaque ;

— diminue l'action inotrope de la digitaline.

— Loubatières, Bouyard et Klein [89, 75], chez le Chien anesthésié, ont retrouvé cette notion. Ils ont montré que cette action tonicardiaque prévenue par la réserpine pouvait aussi être antagonisée par le propranolol à des doses de 1 à 2 mg/kg, mais qu'elle était potentialisée par les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les œstrogènes qui augmentent le taux de catécholamines cardiaques.

Ces résultats restent cependant sujets à discussion, car Morrow [107] a montré que, chez le Chien anesthésié, l'action inotrope de l'ouabaïne était identique chez l'animal intact ou ayant subi une dennervation sympathique cardiaque chronique, opération qui provoque l'effondrement du taux de catécholamines cardiaques.

Pour sa part, Spann [139], travaillant sur des muscles papillaires isolés de Chat, obtient des résultats analogues à ceux de Morrow.

Il retrouve bien une action antagoniste de la réserpine, mais l'attribue à un effet propre, indépendant de son action sur les catécholamines cardiaques.

Les digitaliques, par ailleurs, diminuent le taux de noradrénaline cardiaque, ainsi que l'ont montré Cession-Fossion [30] chez le Rat et Loubatières [87] chez le Cobaye.

Hermansen [68], étudiant chez des Cobayes réserpinés la toxicité de l'ouabaïne et l'action hypertensive de la tyramine, constate que la perfusion de noradrénaline restitue la toxicité de l'ouabaïne, mais pas l'action hypertensive de la tyramine. Il en conclut que la libération d'adrénaline obtenue par l'ouabaïne est différente de celle induite par la tyramine.

f) *Action arythmisan*te : Le rôle du système sympathique dans le déclenchement des troubles du rythme par les digitaliques est connu depuis longtemps. Dès 1913, Rothberger et Winterberg [119] montraient que l'extirpation du système sympathique thoracique chez le Chien prévenait l'apparition de fibrillation ventriculaire normalement induite par les digitaliques.

Erlij et Mendez [50], étudiant la toxicité de l'ouabaïne et de la digoxine chez le Chien et le Rat, trouvent que la dose létale de digitalique est plus importante chez l'animal préalablement soumis à un traitement par réserpine ou ayant subi une sympathectomie thoracique. Dans ces deux cas, par ailleurs, la mort survient en arrêt cardiaque et non en fibrillation.

Raper et Wale [118] ont montré qu'en présence de doses subarythmisantes d'ouabaïne, la stimulation du sympathique entraînait des troubles du rythme chez le Chat.

Hermansen [67], étudiant les troubles du rythme induits par l'ouabaïne chez le Cobaye, a montré que la surrénalectomie et la réserpination des animaux empêchaient la fibrillation de survenir et augmentaient les doses fibrillante et létale d'ouabaïne ; l'adjonction d'adrénaline antagonise ces effets.

Cependant, Morrow [107] a trouvé que la dose d'ouabaïne nécessaire pour faire apparaître une arythmie ventriculaire chez le Chien est la même, qu'il ait ou non subi une sympathectomie. Levy et Richards [82], Tuttle et Innes [147] ont fait des observations analogues chez le Chien ayant subi un traitement par la réserpine.

• *Action des adrénolytiques bêta sur les arythmies digitaliques :*

On s'accorde à penser classiquement que les actions du système orthosympathique au niveau du cœur s'exercent par l'intermédiaire des récepteurs bêta exclusivement. Il faut cependant noter les observations de Garvey [57, 58] qui aurait mis en évidence au niveau

du cœur des récepteurs alpha dont la stimulation entraînerait des arythmies. A la découverte des premiers adrénolytiques bêta, on a donc pensé utiliser leurs propriétés pour traiter ou prévenir les arythmies.

En 1963, Vaughan Williams et Sekiya [150] montrent que le pronéthanolol et le DCI exercent une action préventive sur les troubles du rythme déclenchés par l'ouabaïne chez le Cobaye et pensent que ceci est dû au blocage des récepteurs bêta. On est cependant frappé par le fait que les doses anti-arythmisantes efficaces sont nettement supérieures aux doses bêta-bloquantes.

En 1961, Lucchesi et Hardman [90], étudiant l'action du DCI sur les arythmies induites chez le Chien par l'ouabaïne, concluent qu'il s'agit là d'un effet indépendant de l'activité bêta-bloquante. D'autres auteurs aboutissent à des conclusions analogues pour le pronéthanolol [124, 135], pour lequel Tuttle et Innes [147] envisagent la possibilité d'un antagonisme direct avec l'ouabaïne.

Cette question a encore bénéficié de l'étude de l'activité anti-arythmisanse des stéréoisomères de ces produits dont les formes l sont 40 à 80 fois plus bêta-bloquantes que les formes d. Lucchesi [91], pour le pronéthanolol, Madan [97], en ce qui concerne l'alprénolol, trouvent que l'activité anti-arythmisanse des deux isomères sur les troubles induits par les digitaliques chez le Chien est la même et qu'elle est donc plus en rapport avec leur activité de membrane qu'avec leur action adrénolytique bêta.

Le *propranolol*, découvert peu après le pronéthanolol, est le seul bêta-bloquant actuellement utilisé en clinique. Il a une action anti-arythmisanse vis-à-vis des troubles déclenchés par l'ouabaïne chez le Chien, comme l'a montré Lucchesi [92]. Cet effet a été retrouvé chez le Chat par Raper et Wale [117], chez le Cobaye par Papp [110] et Bagchi [8], mais pas chez le Porc par Zeft [156]. Ce dernier, qui utilisait de l'acétylstrophantidine, n'a expérimenté le propranolol qu'aux doses bêta-bloquantes.

Raper et Wale [118] ont montré que les arythmies induites chez le Chat par l'ouabaïne pouvaient être abolies dans un tiers des cas par des doses bêta-bloquantes de propranolol et dans les autres cas à des doses plus importantes. Cette observation a été confirmée par Barrett et Cullum chez le Chien [10] (*tableau n° 11*).

L'étude du pouvoir anti-arythmisanse des stéréoisomères du propranolol a été faite chez le Chat par Howe et Shanks [71]. Ces auteurs concluent que le dl propranolol est anti-arythmisanse vis-à-vis de l'ouabaïne, autant que la forme d, et qu'il ne s'agit donc pas d'un effet bêta-bloquant. Barrett et Cullum [10] chez le Chien, Dohad-

walla chez le Cobaye [43] trouvent au contraire que le l propranolol est plus efficace que la forme d et concluent que l'action bêta-bloquante, si elle ne suffit peut-être pas à l'action anti-arythmisanse de ces corps, doit y contribuer.

TABLEAU N° 11 : Doses de propranolol relevées dans la littérature, actives vis-à-vis des arythmies digitales

Auteur	Réf.	Espèce	Mode d'administration	Dose Anti-arythmisanse
LUCCHESI DUNLOP BARRETT	92 46 10	CHIEN	Perfusion Perfusion Perfusion	dl 6,1 mg/kg dl 4 à 6 mg/kg l 0,5 à 1 mg/kg : inconstant 2,5 mg/kg
RAPER BARRETT	117 10	CHAT	Injection Perfusion	dl 0,1 à 10 mg/kg l 1,9 mg/kg d 6,5 mg/kg dl 10,3 mg/kg
PAPP BAGCHI	110 8	COBAYE	Injection Injection	l 3 mg/kg (préventif) dl 5 mg/kg (préventif)
ZEFT ↑	156	PORC	Injection	dl 0,2 mg/kg : action curative, mais non préventive.

Tous ces auteurs utilisent des critères d'efficacité différents, ce qui rend difficile la comparaison de leurs résultats.

Parmi les derniers bêta-bloquants synthétisés, certains se sont avérés pratiquement dénués d'activité de membrane. L'étude de leur action vis-à-vis des troubles du rythme déclenchés par l'ouabaïne devrait montrer la part qui revient au système sympathique dans la genèse de ces troubles.

L'INPEA, Hahn [66] l'a montré, est 40 fois moins adrénolytique que le propranolol. Dénué d'activité dépressive cardiaque et d'action anesthésique locale, il possède une discrète action sympathomimétique propre.

Pour Hermansen [67], il supprime la fibrillation ventriculaire normalement induite par l'ouabaïne chez le Cobaye et il augmente la dose létale d'ouabaïne. Bagchi [8], par contre, ne trouve pas d'action antifibrillante préventive chez le Cobaye bien qu'employant des doses cinq fois plus élevées (15 mg/kg). Levitt [80] chez le Chat, Somani [135] chez le Chien, ne lui trouvent pas d'action curative sur les arythmies induites par l'ouabaïne chez le Chien.

Le sotalol, dénué d'activité de membrane, possède une activité bêta-bloquante de l'ordre de celle du pronéthanolol (Stanton, Lish [85, 141]). Son activité sur les arythmies digitaliques a été décrite par Raper et Wale [117] chez le Chien, par Stanton [141] chez le Cobaye. Mais ni Schmid [124], ni Somani [136] ne le trouvent actif chez le Chien. Pour Sadeghi [120], chez cette même espèce, il augmente la mortalité du lanatoside C et de l'ouabaine à la dose de 20 mg/kg. Zeft [156], aux doses bêta-bloquantes, ne retrouve pas d'action préventive chez le Porc, mais montre cependant qu'il diminue le temps de tachycardie ventriculaire induite par une dose d'acétylstrophantidine.

En conclusion :

Les données expérimentales apportées par tous ces travaux sont encore sujets à controverse. Nombreux sont cependant les arguments en faveur de l'intervention des catécholamines dans le mécanisme d'action des digitaliques :

- actions anti-adrénergiques (PRE, action chronotrope) que l'on ne peut expliquer entièrement par un réflexe à partir des zones chémosensibles ;
- actions adrénergiques (action inotrope, arythmisante) qui peuvent être expliquées :
 - par une action centrale sympathomimétique des digitaliques ;
 - par une sensibilisation des effets alpha et bêta de l'adrénaline par les digitaliques ;
 - enfin, et surtout, par la libération des catécholamines cardiaques induite par les digitaliques.

Les résultats expérimentaux semblent varier notablement avec l'espèce considérée. C'est chez le Cobaye que l'on a mis le plus facilement en évidence une médiation adrénérquique des effets des digitaliques (Loubatières [76, 87], Vaughan Williams [150], Dohadwalla [43], etc.).

Ce fait est à rapprocher de la concentration des catécholamines cardiaques du Cobaye qui est une des plus hautes du règne animal (Klein [75, 76]).

La plus grande majorité des auteurs qui nient une médiation adrénérquique des effets des digitaliques travaillent exclusivement sur le Chien ou le Chat.

Ce point a été particulièrement souligné par Hermansen [68] à propos de l'INPEA. Cet adrénolytique bêta pur, dénué d'activité de membrane, se montre actif sur les arythmies induites par l'ouabaine chez le Cobaye, alors que Somani [135] a montré son inefficacité chez le Chien.

B) Apport de nos résultats

• *Arythmies provoquées par l'ouabaine chez le Cobaye :*

Contrairement à d'autres auteurs [45 bis, 111], nous ne trouvons pas d'action anti-arythmisanse statistiquement significative avec 0,5 mg/kg de propranolol. Avec 4 mg/kg de propranolol, les doses d'ouabaine nécessaires à l'apparition de tachycardie et de fibrillation ventriculaire sont majorées de façon importante, ainsi que, dans une moindre mesure, les doses létales. De plus, le nombre d'animaux ayant présenté de la fibrillation ventriculaire est plus élevé que celui rapporté par Papp [111].

Le Kö 1313 et le Kö 1366, dès la dose de 10 mcg/kg, augmentent les doses létale et fibrillante d'ouabaine. Ce résultat milite en faveur d'une liaison entre les activités anti-arythmisanse et adrénolytique bêta de ces produits.

L'action anti-arythmisanse de ces produits croît avec la dose et à 10 mg/kg les doses d'ouabaine nécessaires à l'apparition d'extra-systoles et de tachycardie ventriculaire sont augmentées, faisant évoquer la possibilité d'une action anti-arythmisanse différente et complémentaire.

Si nous comparons ces résultats à ceux rapportés par Schmitt, Cheymol et Gilbert [127], nous constatons que le Kö 1313 et le Kö 1366 à 1 mg/kg sont plus anti-arythmisants que la quinidine à 6 mg/kg.

• *Arythmies provoquées par l'ouabaine chez le Chien :*

Les deux produits étudiés ont ramené un rythme sinusal pour des doses de 1 ou 2 mg/kg. Mais ce n'est qu'à partir de 6 mg/kg de Kö 1366 et de 8 mg/kg de Kö 1313 que nous avons observé une action anti-arythmisanse satisfaisante selon les critères de Lucchesi.

Plusieurs auteurs [10, 46, 92] ont recherché avec des méthodes semblables l'action anti-arythmisanse du propranolol (voir *tableau n° 11*). Celle-ci se manifeste de façon inconstante à des doses variant de 4 à 6 mg/kg. Il est difficile de comparer nos résultats à ceux-ci car le mode d'administration du produit étudié et les critères d'efficacité sont différents, et les résultats obtenus inconstants.

Raper [117] chez le Chat, Barrett [10] chez le Chien, ont constaté que certaines tachycardies ventriculaires induites par l'ouabaine pouvaient disparaître avec des doses bêta-bloquantes de propranolol, d'autres ne disparaissant qu'à des doses plus fortes. Nous n'avons pas retrouvé ce fait avec nos produits. Dans deux essais réalisés avec le Kö 1366 et deux autres avec le Kö 1313, des doses allant de 10 mcg/kg à 100 mcg/kg n'ont entraîné aucun changement de rythme et n'ont pas modifié la fréquence ventriculaire.

Pour explorer enfin l'influence du mode d'administration du produit sur son action anti-arythmisanter, nous avons réalisé un essai de perfusion continue de Kö 1313, à la vitesse de 0,2 mg/mn jusqu'à 0,1 mg/kg, puis à la vitesse de 10 mg/mn. Aucune modification du rythme, même transitoire, n'a été observée, bien qu'on ait ainsi administré une dose totale de 10 mg/kg en 15 à 20 minutes.

L'importance de la rapidité d'injection du produit pour que se manifeste une action anti-arythmisanter curative a déjà été notée pour d'autres corps (lidocaïne, procaïnamide, diphénylhydantoïne).

Conclusions :

Si nos deux produits se sont avérés efficaces pour combattre les arythmies induites par l'ouabaïne chez le Chien et chez le Cobaye, c'est chez cette dernière espèce que cette activité est obtenue avec de plus faibles doses.

Cette différence de résultats entre ces deux espèces a déjà été observée avec les autres adrénolytiques utilisés. Plusieurs explications peuvent en être proposées :

— Le Cobaye possède un taux de catécholamines cardiaques parmi les plus importants des différentes espèces animales [75, 76]. La libération de catécholamines lors de l'administration d'ouabaïne a été démontrée chez le Cobaye [87], le Rat [30], le Chat [144], mais à notre connaissance, elle n'a pas été retrouvée chez le Chien.

— Les Cobayes sont anesthésiés à l'uréthane et les Chiens au nembutal. Or, Alexandre [4] a souligné que pour une même espèce (le Rat en l'occurrence), le taux de catécholamines circulantes était plus élevé chez l'animal anesthésié à l'uréthane que chez celui qui était anesthésié au pentobarbital. Si, du fait de l'anesthésie, le taux de catécholamines est plus élevé chez le Cobaye que chez le Chien, il n'est pas étonnant que les adrénolytiques bêta soient plus anti-arythmisanter dans la première espèce.

3) Arythmies provoquées par l'aconitine chez le Rat

A) *Etat de la question*

• *Toxicité cardiaque de l'aconitine :*

L'aconitine est un alcaloïde dont la toxicité est connue depuis longtemps. Mortelle à des doses de 2 à 4 mg chez l'Homme, elle entraîne picotements de la langue, angoisse, vertiges, asthénie, faiblesse musculaire et la mort survient en pleine conscience par arrêt respiratoire et fibrillation cardiaque.

Cette toxicité cardiaque a été utilisée pour créer des arythmies cardiaques expérimentales selon différents protocoles. Le mécanisme

de l'action cardiaque a été bien étudié par Matsuda [100]. L'aconitine entraîne des petites oscillations du potentiel de membrane de la fibre cardiaque (post-potentiels); ces modifications surviennent après la fin de la phase 3 de la repolarisation; les oscillations qui atteignent le potentiel seuil entraînent une dépolarisation qui peut être à l'origine d'extrasystole ou de tachyarythmie. Ces troubles peuvent être complètement prévenus par l'administration de Ca^{++} ou de Mg^{++} .

Barghava [12], en injectant de l'aconitine dans les ventricules latéraux, a pu entraîner une tachycardie et des extrasystoles dues à une stimulation du système nerveux végétatif, montrant ainsi que la toxicité cardiaque de l'aconitine était peut-être majorée par une action hypothalamique.

- *Action des anti-arythmisants sur la toxicité de l'aconitine :*

Bianchi [16] conclut que le procainamide est peu actif et la quinidine (jusqu'à 100 mg/kg par voie sous-cutanée) inactive sur la toxicité d'une injection intraveineuse unique d'aconitine.

Vargaftig [148], étudiant la toxicité d'une perfusion d'aconitine, trouve une très bonne activité anti-arythmisanse à la quinidine et la phénotolamine. En ce qui concerne les bêta-bloquants, le propranolol s'avère peu efficace et le sotalol dépourvu d'action.

Une technique semblable a été utilisée par Marmo [99] pour étudier une série d'adrénolytiques bêta. Pronétholol et propranolol à 5 mg/kg s'opposent aux extrasystoles et à la tachycardie ventriculaire. Mais, bien que dépourvu d'actions quinidiniques, le practolol, à la dose de 1 mg/kg, est aussi actif, et à la dose de 5 mg/kg s'oppose à la fibrillation ventriculaire, ainsi que le prindolol.

Gilbert [60], par la méthode que nous avons employée, relève une bonne protection contre la fibrillation ventriculaire de la part de la quinidine, du procainamide et de l'imipramine. Il indique la très nette supériorité de l'imipramine par rapport aux deux autres anti-arythmisants quant à la suppression de la tachycardie ventriculaire et la restauration du rythme sinusal.

Les discordances observées entre les résultats de Bianchi d'une part et ceux de Vargaftig et de Gilbert d'autre part, ne peuvent être expliquées par des différences de doses, puisque Bianchi utilise des doses beaucoup plus fortes de quinidine (100 mg/kg) et des doses moins fortes d'aconitine (34 mcg/kg). L'explication doit en être recherchée dans une différence quant à l'estimation des résultats: Bianchi, en effet, n'affirme le pouvoir anti-arythmisanse d'un produit que s'il entraîne la disparition complète de toutes les arythmies après aconitine.

B) *Apport de nos résultats*

Nous retrouvons avec la quinidine une nette protection contre la toxicité cardiaque de l'aconitine, le propranolol arrivant seulement en seconde position. Quant aux Kö 1313 et 1366, leur activité est nulle.

Ainsi, sur ce test, l'activité des différents produits étudiés semble varier en fonction de leur activité de membrane, leur pouvoir adrénolytique bêta semblant sans action.

Nos résultats concordent donc avec ceux obtenus par Vargaftig [148] et par Marmo [99] en ce qui concerne le propranolol, et par Gilbert [60] en ce qui concerne la quinidine. Ceci n'est pas en opposition avec les travaux de Barghava [12], mais tend seulement à montrer qu'en ce qui concerne sa toxicité myocardique, l'action de l'aconitine sur le système nerveux végétatif est de peu d'importance à côté de son action directe.

IV. — Mesure de la fréquence maximum de stimulation

A) *Etat de la question*

- *Période réfractaire efficace (PRE) et action anti-arythmisan*te :

Lors de l'étude des premiers anti-arythmisan

ts, on remarque qu'ils augmentent la PRE et on rattache leurs propriétés anti-arythmisantes à cette action qui diminue les possibilités de réexcitation de la fibre.

Cet allongement de la PRE, noté d'abord pour la quinidine, a été rapproché des autres actions de ce produit sous le nom d'actions quinidiniques ou d'activité de membrane [53] et souvent considéré comme le témoin de l'intensité de ces actions. Les protocoles expérimentaux les plus usuels l'apprécient indirectement par la mesure de la fréquence maximum de stimulation (FMS) [38, 149]. Nous avons discuté plus haut la valeur de cette méthode.

Lors de la découverte des adrénolytiques bêta, de nombreux auteurs ont étudié leur influence sur la FMS en vue d'apprécier « l'action quinidinique » de ces produits. Cette étude a été entreprise sur des oreillettes isolées de Chien, de Lapin et de Cobaye par Shigenobu [130] en ce qui concerne le pronéthanolol, Vaughan Williams [150], Morales Aguilera [105], Pitt et Cox [112] pour le propranolol.

Ces auteurs conclurent à une similitude d'effets entre ces adrénolytiques et la quinidine sur la FMS, la PRE et les potentiels transmembranaires.

La connaissance des actions de la diphénylhydantoïne [18] et de la lidocaïne [20, 37] sur la PRE des fibres de Purkinje du Chien a modifié les idées conçues sur l'importance de l'augmentation de la PRE dans l'activité anti-arythmisanse. Ces deux produits, en effet, sont actifs sur les tachycardies ventriculaires expérimentales ou cliniques, alors qu'ils diminuent la PRE des fibres de Purkinje. Cependant, ils raccourcissent encore davantage la phase de repolarisation et donc la durée totale du potentiel d'action (DPA).

Il semble ainsi que la caractéristique des anti-arythmisants soit d'augmenter, non pas la PRE, mais plus précisément le rapport PRE/DPA [19, 21].

Davis et Temte [36] reprenant l'étude de l'action du propranolol sur les fibres de Purkinje du Chien, ont montré que ce corps exerçait sur la PRE une action comparable à celle de la diphénylhydantoïne.

Toutefois, l'action anti-arythmisanse d'un produit ne dépend pas seulement de son action sur la PRE des fibres de Purkinje. En particulier, intervient aussi son action sur la conduction de l'onde de dépolarisation pour un potentiel transmembranaire donné qui diminue l'action des courants locaux et la conduction décrémenteille qui favorisent la survenue d'arythmies.

• *PRE et action adrénolytique bêta :*

L'action des sympathomimétiques et des adrénolytiques a été étudiée par Benfey et Varma [15] qui ont montré que les sympathomimétiques alpha augmentaient la PRE, tandis que les sympathomimétiques bêta la diminuaient. Cette dernière action est antagonisée par le propranolol à des doses où il n'a pas d'action propre sur la PRE.

Pour certains, l'augmentation de PRE obtenue par les adrénolytiques bêta est indépendante de leur activité spécifique [36, 130]. Cependant, le fait que le sotalol, dépourvu de propriétés quinidiniques, diminue la FMS et que le D(—) INPEA, adrénolytique bêta, l'augmente plus que son isomère (+) dépourvu d'activité spécifique, a conduit Wagner et Schumann [152] à penser que l'action bêta-bloquante contribuait à la diminution de FMS observée avec ces corps.

B) *Apport de nos résultats*

Le Kö 1313 et le Kö 1366 augmentent la fréquence maximum de stimulation aux faibles doses (10^{-4} mg/ml) et la diminuent aux doses plus fortes (10^{-2} mg/ml). La même action diphasique a été retrouvée pour le sotalol (MJ 1999) à des doses un peu supérieures.

L'augmentation de la FMS aux doses faibles s'explique peut-être par une action sympathomimétique propre telle qu'on l'observe

avec d'autres adrénolytiques bêta : DCI, pronéthanolol, Kö 592, oxprénolol, alprénolol, INPEA, ICI 50172 [26]. Toutefois, la même action est notée avec le sotalol bien qu'on ne lui connaisse pas d'action sympathomimétique propre [85].

La diminution de la FMS observée aux plus fortes doses est généralement considérée comme le reflet d'une activité quinidinique [38, 149]. Celle que nous avons obtenue avec les Kö 1366 et 1313 est bien inférieure à celle obtenue avec le propranolol, mais supérieure à celle observée avec le sotalol. En ce qui concerne ce dernier, nos résultats sont analogues à ceux rapportés par Vargaftig [148], mais moins importants que ceux publiés par Raper et Wale [117]; Levy et Richards [83] ont trouvé le propranolol dénué d'action sur la PRE, peut-être en raison de l'emploi de doses insuffisantes où l'action est peu nette.

Il est possible aussi que cette action discrète soit plus en rapport avec l'activité bêta-bloquante de ces corps qu'avec une action dépressive cardiaque propre. En effet, ni l'INPEA ni le sotalol ne présentent d'action cardiodépressive [53, 85]; tous deux cependant diminuent la FMS [102, 148 *bis*, 152].

V. — Propriétés anesthésiques locales

A) *Etat de la question*

Les propriétés anti-arythmisantes, anesthésiques locales et cardiodépresseurs sont vraisemblablement liées entre elles. La plupart des produits qui possèdent une de ces propriétés possèdent les deux autres à des degrés divers.

Ainsi la découverte de l'action de certains anesthésiques locaux sur les arythmies a conduit à utiliser le procaïnamide, puis la lidocaïne comme anti-arythmisant. La constatation de l'action dépressive cardiaque de l'imipramine a conduit à rechercher ses propriétés anti-arythmisantes [127].

• *Actions anesthésiques locales et anti-arythmisantes :*

Quoique beaucoup de produits anti-arythmisants possèdent une forte activité anesthésique locale et qu'une bonne corrélation existe entre les deux [39, 40], il y a quelques exceptions à cette généralisation :

La quinidine, qui est un anti-arythmisant efficace, ne présenterait qu'un discret pouvoir anesthésique local [40].

Récemment, Corbascio [32, 33] a rapporté qu'un antipaludéen de synthèse, le WR 3090, quoique dénué de pouvoir anesthésique local,

s'opposait à l'apparition d'arythmies par l'aconitine, l'ouabaïne et la stimulation électrique.

Faucon, étudiant l'action de neuf anesthésiques locaux sur les arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Chien [51], n'a trouvé d'action anti-arythmisanse qu'à deux seulement de ces produits.

Morales Aguilera [105] trouve une différence entre les rapports d'activité anesthésique locale et anti-arythmisanse du pronéthanol et du propranolol, et ne pense pas que ces deux actions soient liées.

Les résultats obtenus chez Hermansen [67] avec un adrénolytique bêta totalement dépourvu d'activité anesthésique locale (l'INPEA) montrent une action anti-arythmisanse sur les arythmies déclenchées par l'adrénaline, mais aussi par l'ouabaïne chez le Cobaye.

• *Actions anesthésique locale et cardiodépressive :*

Les propriétés anesthésiques locales et inotrope négative présentent une certaine corrélation.

Levy [84] a étudié l'action anesthésique locale et l'action cardiodépressive d'une série de sept dérivés. Ces deux actions sont proportionnelles et ne semblent en rapport qu'en partie avec la solubilité dans les graisses de ces produits.

Engelhardt [49], travaillant sur d'autres produits de cette série, trouve aussi une corrélation significative entre les actions cardiodépressive et anesthésique locale.

En conclusion :

1) L'activité anesthésique locale semble, en ce qui concerne les dérivés adrénolytiques bêta de la propanolamine, grossièrement parallèle à l'activité cardiodépressive.

2) L'activité anesthésique locale est un facteur indéniable de l'action anti-arythmisanse, mais :

- n'est pas indispensable à celle-ci ;
- n'est pas suffisante pour qu'un produit soit anti-arythmisanse.

B) Apport de nos résultats

Le Kö 1313 et le Kö 1366 sont environ vingt fois moins puissants que le propranolol comme anesthésique locale de conduction. Cette différence va dans le même sens que leurs propriétés hémodynamiques et n'est pas en opposition avec les résultats de Levy [84].

Il n'est pas impossible que la faible activité anesthésique locale retrouvée pour nos deux produits intervienne dans le mécanisme de leur activité anti-arythmisanse.

Comme anesthésique local de surface sur la cornée du Cobaye, le Kö 1366 apparaît plus actif que le Kö 1313.

Engelhardt et Traunecker [49] indiquent une activité anesthésique locale identique pour ces deux substances, sur la cornée de Lapin.

Cependant, pour ces auteurs et nous-même, le rapport d'activité des Kö par rapport à la cocaïne reste du même ordre de grandeur (environ $1/5^e$).

CONCLUSIONS

I. — Résumé des propriétés pharmacologiques des Kö 1313 et Kö 1366

A) *Le Kö 1366*

— Ce corps apparaît comme l'un des adrénolytiques bêta les plus puissants parmi ceux rapportés jusqu'à présent dans la littérature, vingt fois plus puissant que le propranolol. Aussi puissant que le prinodolol, il paraît cependant moins actif sur les propriétés métaboliques des sympathomimétiques.

— Il semble dépourvu d'actions sympathomimétiques bêta propres.

— Jusqu'à 1,5 mg/kg (plus de dix fois la pA_{10}), il ne possède aucune propriété dépressive sur la force de contraction du myocarde.

— Il augmente un peu la fréquence maximum de stimulation de l'oreillette isolée de Cobaye, cinquante fois moins que le propranolol.

— Il est faiblement anesthésique local, vingt fois moins que le propranolol sur le nerf sciatique de Grenouille, trois fois moins que la cocaïne sur la cornée de Cobaye.

— Il possède des propriétés vasodilatatrices à partir de 150 mcg/kg.

— Il s'oppose très efficacement aux arythmies provoquées par l'adrénaline, un peu moins à celles provoquées par l'ouabaine chez le Cobaye, encore moins chez le Chien et pas du tout à celles provoquées par l'aconitine chez le Rat.

— Sa toxicité par voie intraveineuse chez la Souris est 1,7 fois plus faible que celle du propranolol.

B) *Le Kö 1313*

— Ce produit est un adrénolytique bêta légèrement plus puissant que le propranolol, mais dénué de propriétés dépressives cardiaques jusqu'à 1,5 mg/kg.

— En injection intraveineuse, il est 2,3 fois moins toxique que le propranolol chez la Souris.

— En ce qui concerne ses autres propriétés, ce produit est très comparable au Kö 1366.

C) *En conclusion*

Le Kö 1366 est un adrénolytique bêta pur et puissant. Sous réserve de l'étude de sa toxicité chronique, l'étude de ses propriétés pharmacologiques en clinique humaine présenterait le double intérêt d'éviter certains accidents secondaires du propranolol (dépression myocardique) et d'évaluer la part qui revient au blocage du système sympathique dans l'utilisation actuelle des adrénolytiques bêta.

De plus, ce corps pourrait être utilisé en pharmacologie comme réactif pour bloquer sélectivement les récepteurs bêta.

II. — Influence du tonus sympathique sur les performances du myocarde

Il est intéressant de noter que le blocage très puissant des récepteurs bêta, induit par le Kö 1366, contraste avec l'absence d'action dépressive cardiaque et l'absence de diminution, voire une augmentation, du débit aortique. Quatre explications peuvent être proposées :

1) Comme cela a été montré pour des adrénolytiques alpha par Schmitt [126], le Kö 1366 peut antagoniser plus intensément l'activation des récepteurs induits par les catécholamines exogènes que celle qui résulte de la stimulation des nerfs sympathiques. Toutefois, nous avons montré que le Kö 1366 abolissait à faibles doses l'action chronotrope et inotrope positive de la stimulation des nerfs cardiaques ou du ganglion stellaire.

Ces effets sont même antagonisés plus fortement que ceux de l'isoprénaline et l'effet maximum ne peut être obtenu. Ceci a déjà été observé avec d'autres adrénolytiques bêta [42] suggérant une inhibition de la libération de noradrénaline (*fig. 6*).

2) Ces produits peuvent posséder des propriétés sympathomimétiques propres qui compenseraient la diminution du tonus sympathique cardiaque. Cette action n'a pas été retrouvée sur le cœur du Chien ni sur l'oreillette isolée du Cobaye. Elle ne peut cependant pas être entièrement écartée, puisque le Kö 1366 augmente le taux d'AGNE chez le Chien, ce qui peut correspondre à une activation des bêta récepteurs.

3) La vasodilatation induite par effet direct sur les fibres lisses vasculaires du Kö 1313 et du Kö 1366 diminue la pression sanguine,

réduit la résistance à l'éjection systolique. Cet effet ne peut pas être compensé par une augmentation de la force de contraction myocardique. Toutefois, l'hypotension n'est observée que pour des doses très élevées de ces produits, bien supérieures aux doses adrénolytiques bêta et elle devrait s'accompagner d'une réduction de $dLVP/dt$ par effet de Frank-Starling.

4) Aux conditions basales, le contrôle de la contractilité myocardique par le système sympathique est minime. On ne trouve dans la littérature qu'une référence dans ce sens (Wang [153]). Cet auteur ne trouve pas d'effet significatif de la bistellectomie sur le débit aortique et les performances du myocarde chez le Chat.

Dans une expérimentation récente, nous avons reproduit l'expérience de Wang chez le Chien avec le même résultat, à part une diminution de fréquence. Ainsi le tonus sympathique du cœur (chez le Chien et le Chat tout au moins) apparaît être minime aux conditions basales.

Après bistellectomie et bivagotomie, le propranolol (0,3 à 0,5 mg/kg) s'avère, dans un certain nombre d'expériences, déprimer la contractilité myocardique et réduire le débit aortique, contrairement aux résultats de Wang [153] chez le Chat, et de Flacke [54] chez le Chien traité au pentobarbital après anesthésie spinale.

La faible valeur du tonus sympathique de base au niveau du cœur pourrait expliquer l'absence de changement du débit aortique, de la fréquence myocardique, de la contractilité myocardique après Kô 1366 (cf. *supra*), prinodolol [63] et sotalol [85]. Au contraire, le propranolol diminuerait ces valeurs par action dépressive directe.

III. — Mécanismes de l'action anti-arythmisan Rôle du système sympathique et des catécholamines dans les arythmies

1) Mécanismes d'action des anti-arythmisants

Malgré les nombreuses études menées sur ce sujet, bien que l'on mesure mieux les variations d'excitabilité et de conduction qui accompagnent les arythmies et l'action des anti-arythmisants, le mécanisme étiologique des arythmies cardiaques est encore mal connu. Tout au plus, sait-on qu'il n'est pas univoque.

L'action anti-arythmisan d'un produit est une action globale qui peut être subdivisée en plusieurs catégories :

- actions indirectes, spécifiques ;
- actions directes, non spécifiques.

A) Actions spécifiques

— Action parasympatholytique qui augmente l'automatisme des centres de commande sinusoïdaux, s'opposant ainsi à l'échappement ventriculaire.

Les adrénolytiques alpha agissent en diminuant l'hypertonie parasympathique par l'intermédiaire de l'hypotension artérielle qu'ils provoquent.

— Action sympatholytique ou adrénolytique bêta qui diminue l'automatisme auriculaire et ventriculaire.

B) Actions non spécifiques

Jusqu'à ces dernières années, ces propriétés étaient considérées comme univoques, regroupées sous le nom de « quinidiniques » par analogie avec la quinidine sur laquelle elles avaient été étudiées.

L'introduction de nouveaux anti-arythmiques, l'extension des études électrophysiologiques sur l'action de ces produits sur les variations du potentiel intracellulaire des fibres cardiaques ont fait éclater ce groupe en deux ou trois catégories :

- série de la quinidine ;
- série de la diphénylhydantoïne ;
- série du sotalol.

a) *Série de la quinidine* : Ces produits possèdent toutes les actions « quinidiniques » [53] :

- diminuent l'automatisme ;
- diminuent la vitesse maximum de dépolarisation ;
- augmentent la période réfractaire efficace ;
- augmentent peu ou pas la durée de la repolarisation ;
- diminuent la conduction.

Ce groupe comprend la quinidine, le procainamide.

b) *Série de la diphénylhydantoïne* : Ces produits ont, au niveau ventriculaire, des actions différentes [20, 37] :

- diminuent l'automatisme ;
- diminuent la période réfractaire efficace, mais plus encore la durée du potentiel d'action ;
- diminuent la durée de la repolarisation ;
- ne diminuent pas la conduction.

Cette série comprend la diphénylhydantoïne, la lidocaïne.

c) *Série du sotalol* : Récemment, Vaughan Williams [151] a montré qu'au niveau ventriculaire, le sotalol :

- augmente considérablement la durée de repolarisation ;
- diminue la vitesse maximum de dépolarisation.

Il propose de le réunir avec l'amiodarone dans une catégorie particulière.

Dans le domaine des adrénolytiques bêta, les propriétés électrophysiologiques du propranolol ont été étudiées au niveau de l'oreillette [112] et au niveau du ventricule [36]. Au niveau auriculaire, il se comporte comme la quinidine, tandis qu'au niveau ventriculaire, ses actions sont intermédiaires entre celles de la quinidine et celles de la diphénylhydantoïne.

2) Mécanismes de l'action anti-arythmisanse de nos produits

A) *Actions spécifiques*

Les deux produits de notre expérimentation agissent indéniablement par leurs puissantes propriétés adrénolytiques bêta. En effet :

- ils s'opposent aux arythmies induites par l'adrénaline aux doses spécifiquement adrénolytiques de 10 mcg/kg ;
- aux mêmes doses, ils diminuent déjà la toxicité de l'ouabaïne chez le Cobaye.

B) *Actions non spécifiques*

A côté de cette action spécifique, on peut se demander si ces produits n'ont pas de surcroît une action directe sur la fibre cardiaque bien que, dans notre expérimentation, ils se soient avérés inefficaces à prévenir l'apparition d'arythmies par l'aconitine.

L'action vis-à-vis des arythmies provoquées par l'ouabaïne chez le Chien se manifeste à des doses de 5.000 à 20.000 fois supérieures aux doses adrénolytiques bêta (10 mg/kg). Chez le Cobaye, de telles doses diminuent considérablement la toxicité de l'ouabaïne, plus encore pour le Kö 1313 que pour le Kö 1366, bien que ce dernier soit plus actif comme adrénolytique.

Ces produits enfin, bien qu'à des concentrations plus fortes que pour le propranolol, présentent des propriétés anesthésiques locales et diminuent la fréquence maximum de stimulation de l'oreillette, évoquant ainsi à fortes doses la possibilité d'une action directe sur la membrane cellulaire.

Une telle possibilité doit être vérifiée par une étude électrophysiologique.

Une telle propriété anti-arythmisanse pourrait n'être pas dépourvue d'intérêt bien que n'apparaissant qu'à des doses bien supérieures aux doses adrénolytiques. Les doses efficaces semblent en effet être un peu supérieures à celles du propranolol, mais la toxicité de ce dernier est également supérieure.

Vu, le Doyen :
LOYGUE

Vu, le Président de Thèse :
SCHMITT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ABIKO (Y.) (1963). — Inhibitory effect of strosperide on the efferent discharges in the sympathetic cardiac nerves in cats. (*Japanese J. pharmac.*, **13**, 305.)
2. ABLAD (B.), BROGARD (M.) and EK (L.) (1967). — Pharmacological properties of H 56/28, a beta adrenergic receptor antagonist. (*Acta pharmac. tox.*, **25**, suppl. 2, 9-40.)
3. AHLQUIST (R.P.) (1948). — A study of the adrenotropic receptors. (*Americ. J. Physiol.*, **153**, 586-600.)
4. ALEXANDRE (J.M.) (1970). — Contributions hémodynamiques et biochimiques à l'H.T.A. éserinique chez le Rat. (*Thèse Médecine*, Paris.)
5. ALLES (G.A.) and ELLIS (C.H.) (1948). — Comparative actions of certain compounds like alpha fagarine. (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **94**, 416.)
6. ARAMENDIA (P.) and KAUMANN (A.J.) (1967). — Inhibition of sympathetic effects of the cardiovascular system by 4- (2 isopropylamino - 1 hydroxyethylmetane) sulfanilide hydrochloride (MJ 1999). (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **155**, 259-266.)
7. ARUNLAKSHANA (D.) and SCHILD (H.D.) (1959). — Some quantative uses of drug antagonists. (*Brit. J. Pharmac. and Chem.*, **14**, 48-58.)
8. BAGCHI (N.), ARORA (R.B.) and SINGH (M.) (1969). — Antagonisme to ouabainm induced ventricular fibrillation: action of reserpine, propranolol, INPEA and quinidine. (*Japanese J. Pharmac.*, **19**, 4, 620.)
9. BALDINI (L.) and BRAMBILLA (G.) (1964). — Azione antiaritmica sperimentale di glicinamidi derivate dalla cineilamina. (*Il Farmaco*, Ed. Sc., **19**, 556-562.)
10. BARRETT (A.M.) and CULLUM (A.M.) (1968). — The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias. (*British J. Pharmac.*, **34**, 1, 43-55.)

11. BASURAY (B.N.), DUTTA (S.N.), BOOKER (W.M.) and PRADHAN (S.N.) (1970). — Central effects of ouabain in cats. (*Feder. Proceeding*, **29**, 2, 740, Abs. 2800.)
12. BHARGAVA (K.P.), KOHLI (R.P.), SINHA (J.N.) and TAYAL (G.) (1969). — Role of catecholamines in centrogenic cardiac arrhythmia induced by aconitine. (*British J. Pharmac.*, **36**, 2, 240-252.)
13. BELLIVEAU (R.E.), COVINO (B.G.) (1969). — Effects of a new beta-adrenergic receptor blocking agent, alprenolol and its optical isomeres. (*Arch. Int. Pharmac.*, **180**, 341-349.)
14. BENFEY (B.G.) and VARMA (D.R.) (1966). — Antisymphathomimetic and antifibrillatory effects of pronethalol and propranolol. (*British J. Pharmac.*, **26**, 3.)
15. BENFEY (B.G.) and VARMA (D.R.) (1967). — Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phentolamine on atrial refractory period and contractility. (*British J. Pharmac.*, **30**, 603-611.)
16. BIANCHI (C.), SANNA (G.P.) and TURBA (C.) (1968). — Antiarrhythmic properties of 1,5 dimorpholino 3 (1 naphthyl) pentane (DA 1686). (*Arzreimittel Forschung*, **18**, 7, 845-850.)
17. DEL BIANCO (P.L.), BAVAZZANO (A.), FRANCHI (G.), SICUTERI (F.) (1966). — Pharmacological and therapeutics effects of adrenergic beta-blockade. (*Boll. Soc. Ital. Cardiol.*, **11**, 656.)
18. BIGGER (J.T.), BASSETT (A.L.) and HOFFMAN (B.) (1968). — Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers. (*Circ. Res.*, **22**, 221.)
19. BIGGER (J.T.) and HEISSEN BUTTEL (R.H.) (1969). — Utilisation de la procaïnamide et de la lidocaïne dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. (*Ac. nouv. path. card. vasc.*, **9**, 6, 581-601.)
20. BIGGER (J.T.) and MANDEL (W.J.) (1970). — Effect of lidocaine on the electrophysiological properties of ventricular muscle and Purkinje fiber. (*J. Clin. Invest.*, **49**, 1, 63-78.)
21. BIGGER (J.T.) and HEISSEN BUTTEL (R.H.) (1970). — Clinical use of antiarrhythmic drugs. (*Postgraduate Medicine*, **47**, 1, 119-125.)
22. BIRCHER (R.P.), TATSUYA KANAI and WANG (S.C.) (1963). — Mechanism of cardiac arrhythmias and blood pressure changes induced in dogs by pentylenetetrazol, picrotoxin and deslanoside. (*J. Pharmac. and Exp. ther.*, **141**, 6-14.)
23. BLACK (J.W.) and STEPHENSON (J.S.) (1962). — Pharmacology of a new adrenergic beta receptor blocking compound (Nethalide). (*The Lancet*, **2**, 311.)

24. BLACK (J.), CROWTHER (A.), SHANKS (R.), SMITH (L.) and DORNHORST (A.) (1964). — A new adrenergic beta receptor antagonist (ICI 45520 = Propranolol). (*The Lancet*, 1080.)
25. BOISSIER (J.R.), SIMON (P.) et GIUDICELLI (J.F.) (1969). — Effets centraux de quelques substances adréné et/ou sympatholytiques. Action sur la motilité spontanée et potentialisation du pentobarbital. (*Arch. Int. Pharmac.*, **169**, 312-319.)
26. BOISSIER (J.R.) et GIUDICELLI (J.F.) (1970). — Justification pharmacologique de l'utilisation des inhibiteurs bêta adrénergiques dans l'angor. (*Thérapie*, XXV, 363-392.)
27. BONIFACE (K.J.), BRODIE (O.J.) and WALTON (R.P.) (1953). — Resistance strain gauge arches for direct measurement of heart contractile force in animals. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **84**, 263-266.)
28. BRUNNER (H.), MEIER (M.), HEDWALL (P.R.) und MAITRE (L.) (1965). — Untersuchungen zur Klärung der Antagonismus von Propranolol gegen die Wirkung von Antihypertensiva. (*Arch. Exp. Path. Pharmac.*, **251**, 132-133.)
29. BUSSMANN (W.D.) and KRAYENBUHL (H.P.) (1968). — Die Wirkung des kardioselektiven beta Rezeptoren Blockers (ICI 50172) auf die Hämodynamik und das Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels beim Hund (Ganztier). (*Helv. Physiol. Pharmac. Art.*, **26**, 199-200.)
30. CESSION-FOSSION (A.) (1962). — L'ouabaïne diminue la teneur en noradrénaline du myocarde. (*Compte Rendu de la Société de Biologie de Paris*, **156**, 1192.)
31. CHANCE (M.R.A.) and LOBSTEIN (R.) (1944). — The value of the guinea-pig corneal reflex for tests of surface anaesthesia. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **82**, 203-211.)
32. CORBASCIO (A.N.) (1968). — Prevention and reversal of digitalis toxicity by 2,4,7 triamino otolylpteridine (WR 3090) and 2,4,7 triamino-6-phenylpteridine (WR 3555). (*Feder. Proceed.*, **27**, 751, 348.)
33. CORBASCIO (A.N.), CRANTZ (P.L.), HANDSCHUMACHER (G.M.) (1968). — 2,4,7 triamino Otolylpteridine (WR 3090) and propranolol : a comparative study of their antiarrhythmic actions. (*Proc. Western. Pharmac. Soc.*, **11**, 107.)
34. COTTEN (M. de V.) (1953). — Circulatory changes affecting measurement of heart force *in situ* with strain gauge arches. (*Am. J. Physiol.*, **174**, 365-370.)
35. DAGGET (W.M.) and WEISFELDT (M.L.) (1965). — Influence of the sympathetic nervous system on the response of the normal heart to digitalis. (*Am. J. Cardiol.*, **16**, 394.)

36. DAVIS (L.D.) and TEMTE (J.V.) (1968). — Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers of the dog. (*Circulation research*, **22**, 661-678.)
37. DAVIS (L.D.) and TEMTE (J.V.) (1969). — Electrophysiological actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. (*Circulation Research*, **24**, 639-655.)
38. DAVIS (W.G.) (1970). — A comparison of the local anaesthetic « quinidine-like » and adrenergic beta-blocking activities of five beta-receptor antagonists. (*J. Pharmac.*, **22**, n° 4, 284-290.)
39. DAWES (G.S.) (1946). — Synthetic substitute for quinidine. (*British Medical J.*, **1**, 43.)
40. DAWES (G.S.) (1946). — Synthetic substitute for quinidine. (*British J. Pharmac.*, **1**, 90-112.)
41. DAWES (G.S.) and VANE (J.R.) (1956). — The refractory period of atria isolated from mammalian hearts. (*J. Physiol.*, **132**, 611-629.)
42. DAY (M.D.), OWEN (D.A.A.) and WARREN (P.R.) (1968). — An adrenergic neuron blocking action of propranolol in isolated tissues. (*J. Pharmac.*, **20**, 1305-1345.)
43. DOHADWALLA (A.N.), FREEDBERG (A.S.) and VAUGHAN WILLIAMS (E.M.) (1969). — The relevance of beta-receptor blockade to ouabain induced cardiac arrhythmias. (*British J. Pharmac.*, **36**, 257-267.)
44. DOLE (V.P.) and MEINERTZ (H.) (1960). — Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. (*J. Biol. Chem.*, **235**, 2595.)
45. DOLLERY (C.T.), PATERSON (J.W.) and CONOLLY (M.E.) (). — Clinical pharmacology of beta-receptor blocking drugs. (*Clinical Pharmac. and Therap.*, vol. 10, n° 6, 765-799.)
- 45 bis. DUCHÊNE-MARULLAZ (P.), SELECKY (F.V.), BABULOVA (A.), BURAN (L.) et DITTERTOVA (V.) (1969). — Influence de l'hydroquinidine, du propranolol et de leur association sur la toxicité aiguë de l'ouabaine chez le Cobaye. (*C.R. Soc. Biol.*, **163/8**, 1784.)
46. DUNLOP (D.) and SHANKS (R.G.) (1968). — Selective blockade of adrenoceptive betar-receptors in the heart. (*British J. Pharmac.*, **32**, 201-218.)
47. DUTEIL (J.), CHEYMOL (G.) et OLIVE (G.) (1967). — Propriété anti-arythmique d'un dérivé de la propiophénone. (*Med. Pharmac. Exp.*, **17**, 231-238.)
48. DUTTA (S.N.), BOOKER (W.M.) (1970). — Possible myocardial adaptation to acute coronary reclusion. Relation to catecholamines. (*Arch. Int. Pharmac.*, **185**, 5-12.)

49. ENGELHARDT (Von A. und TRAUNECKER (W.) (1969). — Pharmakologie einiger phenoxy-propanolamin-derivate mit beta adrenolischer Wirkung. (*Arch. Pharmak. u. Exp. Pathol.*, **1**, 203-204.)
50. ERLIJ (D.) and MENDEZ (R.) (1964). — The modification of digitalis intoxication by excluding adrenergic influences on the heart. (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **144**, 1, 97-103.)
51. FAUCON (G.), ARNAUD (P.), KOFMAN (J.), FREDERICK (A.) et LAVARENNE (J.) (1966). — Recherche de composés antifibrillants dans la série des anesthésiques locaux. (*Thérapie*, XXI, 1253-1265.)
52. FERUGLIO (F.S.), CAMPUS (S.), PANDOLFO (G.), DESSY (P.), GAGNA (C.), USLENGHI (E.) (1966). — Effetti di un bloccante β -adrenergico (propranololo) sulla emodinamica sistemica e coronarica del cane. (*Boll. Soc. it. Biol. Sper.*, **42**, 1209-1211.)
53. FITZGERALD (J.D.) (1969). — Perspectives in adrenergic beta receptor blockade. (*Clinic. Pharmac.*, **10**/3, 292-306.)
54. FLACKE (J.W.), OSGOOD (P.F.) and BENDIXEN (H.N.) (1967). — Propranolol and isoproterenol in dogs deprived of sympathetic nerve activity. (*J. Pharmac. exp. Ther.*, **158**, 519-530.)
55. FLACKE (J.W.), OSGOOD (P.F.) and BENDIXEN (N.N.) (1968). — Block of cardiac nerve action by propranolol. (*Fed. Proc.*, **27**, 351.)
56. FROLICH (E.D.), TARAZI (R.C.), DUSTAN (H.P.) and PAGE (I.H.) (1968). — *Circulation*, **37**, 417-423.
57. GARVEY (H.L.) and MELVILLE (K.J.) (1969). — Effects of verapamil (iproveratril) on cardiovascular responses to lateral hypothalamic stimulation in normal and coronary ligated dogs. (*Can. J. Phys. and Pharmac.*, **47**/8, 675-684.)
58. GARVEY (H.L.) (1969). — Adrenergic mechanisms in the initiation of cardiac arrhythmias. (*Arch. int. Pharmacodyn.*, **182**, 376-390.)
59. GIBSON (D.) and SOWTON (E.) (1969). — Use of beta adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. (*Progr. Cardiovasc. Dis.*, **12** (1), 16-39.)
60. GILBERT (J.C.) (1969). — Contribution à l'étude pharmacologique cardiovasculaire des antidépresseurs tricycliques. (*Thèse Médecine*, Paris, 1969.)
61. GILLIS (R.A.) (1969). — Cardiac sympathetic nerve activity; changes induced by ouabain and propranolol. (*Science*, N.Y., **166**, n° 3904, 508-510.)
62. GIUDICELLI (J.F.) (1966). — Aspects pharmacologiques des effets psychotropes de quelques sympatho et/ou adrénolytiques. (*Thèse, Médecine*, Paris, 1966.)

63. GIUDICELLI (J.F.), SCHMITT (H.), BOISSIER (J.R.) (1969). — Studies on dl-4 (2 hydroxy 3 isopropylaminopropoxy)-indole (LB 46) a new potent beta adrenergic blocking drug. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **168**, 116-126.)
64. GREEFF (K.), GREVEN (G.), OSSWALD (W.) and VIANA (P.) (1969). — Studies on the elimination of digitoxin and ouabain in the dog, using the tolerance test of repeated intravenous infusions. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, **172**/2, 326-335.)
65. GRANA (E.), SOSSI (D.) (1967). — Ricerche sull'attività centrale di composti ad attività beta-simpatolitica. (*Farmaco*, **22**, 582-589.)
66. HAHN (R.A.), PENDLETON (R.G.) and WARDELL (J.R.) (1968). — A comparative study of the beta adrenergic blocking activities of propranolol and INPEA. (*J. Pharmac.*, **161**/1, 111-121.)
67. HERMANSEN (K.) (1969). — Anti-arrhythmic, local anaesthetic and adrenergic blocking activity of some beta receptor antagonists. (*British J. Pharmac.*, **35**, 476-486.)
68. HERMANSEN (K.) (1970). — Evidence for adrenergic mediation of ouabain induced arrhythmias in the guinea pig. (*Act. Pharmac. Tox.*, **28**/1, 57-65.)
69. HOFFMAN (B.F.) and CRANEFIELD (P.F.) (1964). — The physiological basis of cardiac arrhythmias. (*American J. Medicine*, 670-684.)
71. HOWE (R.) and SHANKS (R.G.) (1966). — Optical isomers of propranolol. (*Nature*, **210**, 1336-1338.)
72. HUGGETT (A.St.G.) and NIXON (D.A.) (1957). — *Biochem. J.*, **66**, 128.
73. HUMPREYS (G.S.) and DELVIN (D.G.) (1968). — Ineffectiveness of propranolol in hypertensive Jamaicans. (*British Med. J.*, **2**, 601-603.)
74. KIM (N.D.) and DRESEL (P.E.) (1970). — The effects of insulin on the subcellular distribution and inotropic effect of ³H digoxin in the guinea pig heart. (*Federation Proceedings*, **29**/2, 352 Abs. 603.)
75. KLEIN (M.) (1966). — Arguments expérimentaux en faveur de l'intervention des catécholamines dans l'action cardiaque des substances digitaliques. (*Thèse Médecine*, Montpellier, 1966.)
76. KLEIN (M.) et BOUYARD (P.) (1967). — Les catécholamines cardiaques : origine, distribution, variations physiologiques et pharmacologiques. (*Ann. Anesth. Franç.*, **VIII**/2, 635-659.)
77. KONZETT (H.) und ROSSLER (R.) (1940). — Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur Naunyn-Schmiedebergs. (*Arch. Exp. Path. Pharmac.*, **195**, 71-74.)

78. LAUBIE (*communication personnelle*).
79. LAVY (S.) and STERN (S.) (1970). — Bradycardic effect of propranolol administered into the central nervous system. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, **184**, 257-266.)
80. LEVITT (B.), RAINES (A.), MOROS (D.) and STANDAERT (F.G.) (1968). — Antagonism of ouabain induced ventricular tachycardia and death by large doses of INPEA in the cat. (*Fed. Proc.*, **27**/750, 348.)
81. LEVY (B.) and WASSERMAN (M.) (1970). — 1 isopropylamino-3-(4 indanoxy) 2 propanol HCl: a potent beta adrenoceptor antagonist. (*British J. Pharmac.*, **39**, 139-148.)
82. LEVY (J.V.) and RICHARDS (V.) (1965). — The influence of reserpine pretreatment on the contractile and metabolic effects produced by ouabain on isolated rabbit left atria. (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **147**/2, 205-211.)
83. LEVY (J.V.) and RICHARDS (V.) (1965). — Inotropic and metabolic effects of three beta adrenergic receptor blocking drugs on isolated rabbit left atria. (*J. Pharmac.*, **150**/3, 361-369.)
84. LEVY (J.V.) (1968). — Myocardial and local anesthetic actions of beta adrenergic receptor blocking drugs: relationship to physico-chemical properties. (*Europ. J. Pharmac.*, **2**, 250-257.)
85. LISH (P.M.), WEIKEL (J.H.) and DUNGAN (K.W.) (1965). — Pharmacological and toxicological properties of two new beta adrenergic receptor antagonists. (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **149**/2, 161-173.)
86. LITCHFIELD (J.T.) and WILCOXON (F.) (1949). — A simplified method of evaluating dose effect experiments. (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **96**, 99-113.)
87. LOUBATIÈRES (A.), BOUYARD (P.), CHAPAL (J.), KLEIN (M.) et RONDOT (A.M.) (1965). — Effets de la g.-strophantidine sur le taux de catécholamines cardiaques. (*C.R. Soc. Biol. Montpellier*, **159**/4, 948-950.)
88. LOUBATIÈRES (A.), BOUYARD (P.), KLEIN (M.) et CAUSSIDIER (L.) (1965). — Actions inotropes cardiaques de l'ouabaïne et de divers analeptiques après blocage des récepteurs bêta adrénérgiques chez le Chien anesthésié. (*C.R. Soc. Biol. Montpellier*, **159**/4, 950-953.)
89. LOUBATIÈRES (A.), BOUYARD (P.), KLEIN (M.), CHAPAL (J.), RONDOT (A.M.) et CAUSSIDIER (L.) (1965). — Effets inotropes cardiaques de l'ouabaïne et de divers analeptiques chez le Chien traité par la réserpine. *C.R. Soc. Biol. Montpellier*, **159**/4, 953.)

90. LUCCHESI (B.R.) and HARDMAN (H.F.) (1961). — The influence of dichloroisoproterenol (DCI) and related compounds upon ouabain and acetylcholine induced cardiac arrhythmias. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **132**, 372-381.)
91. LUCCHESI (B.R.) (1965). — The effects of pronethalol and its dextro isomer upon experimental cardiac arrhythmias. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **148**/1, 94-99.)
92. LUCCHESI (B.R.), WHITSITT (L.S.) and BROWN (N.L.) (1966). — Propranolol in experimentally induced cardiac arrhythmias. (*Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **44**, 543-547.)
93. LUCCHESI (B.R.) and IWAMI (T.) (1968). — The anti-arrhythmic properties of ICI 46037 a quaternary analog of propranolol. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **162**, 49-59.)
94. MCKINTOSH (T.F.) (1967). — Propranolol and hypoglycaemia. (*Lancet*, **1**, 104-105.)
95. McLAIN (P.L.) (1969). — Effects of cardiac glycosides on spontaneous efferent activity in vagus and sympathetic nerves of cats. (*Int. J. Neuropharmacol.*, **8**, 379-387.)
96. McLAIN (P.L.) (1970). — Effects of ouabain on spontaneous afferent activity in the aortic and carotid sinus nerves of cats. (*Neuropharmacol.*, **9**, 399-402.)
97. MADAN (B.R.), MISHRA (S.N.) and KHANNA (1969). — Effects of dextro and laevo rotatory isomers of H 56/28 on experimental ventricular arrhythmias. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, **182**/1, 121-129.)
98. MALING (H.M.) and MORAN (N.C.) (1957). — Ventricular arrhythmias induced by sympathomimetic Amines in unanesthetized dogs following coronary artery occlusion. (*Circulation Research*, **4**, 409.)
99. MARMO (E.), DIMEZZA (F.) (1970). — Antiarrhythmic activity of beta adrenolytic drugs. (*Minerva Anesthesiol.*, **36**/1, 34-40.)
100. MATSUDA (K.), HOSHI (T.) and KAMEYAMA (S.) (1959). — Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog. (*Jap. J. Physiol.*, **9**, 419-429.)
101. MAZURKIEWICZ-KWILECKI (I.M.) and ROMAGNOLI (A.) (1970). — Cardiac catecholamine levels and blood pressure after chronic treatment with beta adrenergic blocking agents. (*J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 235-237.)
102. MEESTER (W.D.), HARDMAN (H.F.) and BARBORIAK (J.J.) (1965). — Effects of various adrenergic blocking agents in isolated rabbit and turtle hearts. (*J. Pharm. Exp. Ther.*, **150**, 34-40.)

103. MENDEZ (C.), ACEVES (J.) and MENDEZ (R.) (1961). — Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glucosides. (*J. Pharm. Exp. Ther.*, **131**, 191-198.)
104. MENDEZ (C.), ACEVES (J.) and MENDEZ (R.) (1961). — The anti-adrenergic action of digitalis on the refractory period of the AV transmission system. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **131**, 199-204.)
105. MORALES-AGUILERA and VAUGHAN WILLIAMS (1965). — The effects on cardiac muscle of beta receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics. (*B.J.P. Chemother.*, **24**, 332-338.)
106. MORAN (N.C.) and PERKINS (M.E.) (1958). — Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analog of isoproterenol. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **124**, 223.)
107. MORROW (D.H.), GAFFNEY (T.E.) and BRAUNWALD (G.) (1963). — Studies of digitalis VIII. Effect of autonomic innervation and of myocardial catecholamine stores upon the cardiac action of ouabaine. (*J. Pharmac.*, **140**, 236.)
108. NADEAU (R.A.) and J3ff1° (T.N.) (1963). — Antagonistic effects on the sinus node of acetylstrophantidin and adrenergic stimulation. (*Circulation Research*, **13**, 388-391.)
109. NAYLER (W.G.), STONE (J.), CARSON (V.), MCINNES (I.), MACK (V.) and LOWE (T.E.) (1969). — The effect of beta adrenergic antagonists on cardiac contractions, myofibrillar, ATPase activity, high energy phosphates stores and lipid facilitated transport of calcium ions. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **165**, 225-234.)
110. PAPP (Gy.) and VAUGHAN WILLIAMS (1969). — The effects of some catecholamines beta receptor blocking compounds on the toxicity to the hearth of ouabain. (*British J. Pharmac.*, **36**, 178-179.)
111. PAPP (Gy.) and VAUGHAN WILLIAMS (1969). — Comparison of the anti-arrhythmic actions of ICI 50172 and (—) propranolol and their effects on intracellular cardiac actions potentials and other features of cardiac function. (*British J. Pharmac.*, **37/2**, 391-399.)
112. PITT (W.A.) and COX (A.R.) (1968). — The effects of the beta adrenergic antagonist, propranolol, on the rabbit atrial cells as studied by ultramicroelectrode technique. (*Amer. Hearth J.*, **76**, 242-248.)
113. POWELL (C.E.) and SLATER (I.H.) (1958). — Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **122**, 480.)
114. PRICHARD (B.N.C.) and GILLAM (P.M.S.) (1964). — Use of propranolol (underal) in treatment of hypertension. (*British Med. J.*, **11**, 725-727.)

115. PRICHARD (B.N.C.) (1970). — Propranolol as an anti-hypertensive agent. (*Amer. Heart J.*, **79**/1, 128-133.)
116. RAAB (W.) (1960). — Key position of catecholamines in functional and digenerative cardiovascular pathology. (*Amer. J. Cardiol.*, **5**, 571-578.)
117. RAPER (C.) and WALE (J.) (1968). — Propranolol, MJ 1999 and CIBA 39089 Ba in ouabain and adrenaline induced cardiac arrhythmias. (*Europ. J. Pharmac.*, **4**, 1-12.)
118. RAPER (C.) and WALE (J.) (1969). — Cardiac arrhythmias produced by interaction of ouabain and beta-receptor stimulation. (*Europ. J. Pharmac.*, **6**/3, 223-225.)
119. ROTHBERGER (C.J.) und WINTERBERG (H.) (1913). — Über den Einfluss von strophantin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. (*Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **150**, 217-261.)
120. SADEGHI (D.) (1969). — The action of MJ 1999 on the lethal effects of lanatoside C and ouabain in intact dogs. (*Arch. Int. Pharmac.*, **181**/2, 484-488.)
121. SCALES (B.) and MCINTOSH (D.A.D.) (1968). — Effects of propranolol and its optical isomers on the radiocalcium uptake and the adenosine triphosphotases of skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum fractions (S.R.F.). (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **160**/2, 261-267.)
122. SCHERF (D.), ROMANO (J.) and TERRANOVA (R.) (1948). — *Am. Heart J.*, **36**, 241.
123. SCEBAT (L.) (1968). — Utilisation clinique des agents inhibiteurs bêta-adrénergiques en thérapeutique cardiovasculaire. (*Sem. Thér.*, **9**, 560.)
124. SCHMID (J.R.) and HANNA (C.) (1967). — A comparison of the anti-arrhythmic actions of two new synthetic coumpounds, iproveratril and MJ 1999 with quinidine and pronethalol. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **156**/2, 331-338.)
125. SCHMITT (H.). — *Communication personnelle.*
126. SCHMITT (H.) (1958). — Recherches sur le système sympathique. II. Dissociation des effets des médiateurs chimiques et de ceux de l'excitation des nerfs sympathiques. (*Arch. Int. Pharmacodyn. Thér.*, **114**, 381-396.)
127. SCHMITT (H.), CHEYMOL (G.) et GILBERT (J.C.) (1970). — Effets anti-arythmisants et hémodynamiques de l'imipramine et de la chlorimipramine. (*Arch. Int. Pharmacodyn. Thér.*, **184**/1, 158-174.)

128. SEKIYA (A.) and VAUGHAN WILLIAMS (E.M.) (1963). — The effects of pronethalol, dichloro isoprenaline and disopyramide on the toxicity to the hearth of ouabain and anaesthetics. (*British J. Pharmac.*, **21**, 462-472.)
129. SEKIYA (A.) and VAUGHAN WILLIAMS (E.M.) (1963). — A comparison of the antifibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potentials of pronethalol, disopyramide and quinidine. (*British J. Pharmac.*, **21**, 473-481.)
130. SHIGENOBU (F.), KAMIYAMA (A.), TAKAGI (K.) and MATSUDA (K.) (1966). — Membrane effects of pronethalol on the mammalian hearth muscle fiber. (*Jap. Hearth J.*, **7**, 494.)
131. SIEGEL (J.H.) and SONNENBLICK (E.N.) (1963). — Isometric time tension relationships as an index in myocardial contractility. (*Circul. Research*, **12**, 63-75.)
132. SINGER (D.) et TEN EICK (R.E.) (1969). — Pharmacologie des troubles du rythme cardiaque. (*Acquisitions nouvelles en pathologie cardiovasculaire*, XI/6, 551-580.)
133. SINGH (B.N.) and VAUGHAN WILLIAMS (E.M.) (1970). — A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials and other pharmacological actions on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3474. (*British J. Pharmac.*, **39**, 675-687.)
134. SLEATOR and DE GUBAREFF (1964). — Transmembrane action potential and contraction of human atrial muscle. (*Am. J. Physiol.*, **206**, 1000.)
135. SOMANI (P.) and LUM (B.K.B.) (1965). — The anti-arrhythmic actions of beta adrenergic blocking agents. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **147**/2, 194-204.)
136. SOMANI (P.), FLEMING (J.G.), CHAN (G.K.) and LUMB (B.K.) (1966). — Antagonism of epinephrine induced cardiac arrhythmias by 4 (2 isopropylamino 1 hydroxyethyl) methane sulfonanilide (MJ 1999). (*J. Pharmac. and Exp. Ther.*, **151**, 32-37.)
137. SOMANI (P.) (1969). — Antiarrhythmic activity of the beta adrenergic blocking agent 1 isopropylamino 3 (3 tolyloxy) 2 propranolol (ICI 45763) (Kö 592). (*Am. Heart J.*, **77**, 63.)
138. SOWTON (E.) (1968). — Beta adrenergic blockade in cardiac infarction. (*Progress. Cardiovasc. Diseases*, **10**, 561.)
139. SPANN (J.F.), SONNENBLICK (E.H.), COOPER (T.), CHIDSEY (C.A.), WILLMAN (V.L.) and BRAUNWALD (E.) (1966). — Studies on digitalis XIV: influence of cardiac norepinephrine stores on the response of isolated heart muscle to digitalis. (*Circulation Research*, **19**, 326.)

140. STANEVA-STOYCHEVA (D.) (1968). — On the potentiating action of ouabain on the hypertensive effects of adrenaline and nor-adrenaline. (*Acta biologica jugoslavica* (série C); *Jugoslav. Physiol. Pharmac. Acta*, 4 (suppl. 1), 149-153.)
141. STANTON (H.C.), KIRCHGESSNER (T.) and PARMENTER (K.) (1965). — Cardiovascular pharmacology of two new beta adrenergic receptor antagonists. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **149**/2, 174-182.)
142. STEPHEN (S.A.) (1966). — Unwanted effects of propranolol. (*Amer. J. Cardiol.*, **18**, 463.)
143. SZEKERES (L.) (1966). — L'effet antiarythmique. (*Actualités Pharmac.*, 19^e série, 149-185.)
144. TANZ (R.D.) (1964). — The action of ouabain on cardiac muscle treated with reserpine and dichloroisoproterenol. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **144**, 205.)
145. TETREAULT (L.) and BEAULNES (A.) (1963). — The role of glucose in the initiation and maintenance of ventricular fibrillation. (*Canad. J. Bioch. Physiol.*, **41**, 335-343.)
146. TRAUTWEIN and KASSENBAUM (1962). — Electrophysiological studies of human heart muscle. (*Circ. Res.*, **10**, 306.)
147. TUTTLE (R.R.) and INNES (I.R.) (1966). — Interaction of prone-thalol and ouabain on cardiac rhythm and automaticity. (*J. Pharmac. Exp. Ther.*, **153**, 211-217.)
148. VARGAFTIG (B.B.) and COIGNET (J.L.) (1969). — A critical evaluation of three methods for the study of adrenergic beta-blocking and anti-arrhythmic agents. (*Eur. J. Pharmacol.*, **6**, 49-56.)
- 148 bis. VARGAFTIG (B.B.) et COIGNET (J.L.) (1969). — Absence d'activité antiarythmique détectée par une association de méthodes pharmacologiques chez deux bêta-bloqueurs adrénergiques. (*Thérapie*, XXIV/5, 853-858.)
149. VAUGHAN WILLIAMS and SZEKERES (L.) (1961). — A comparison of tests for anti-fibrillatory action. (*British J. Pharmacol.*, **17**, 424-432.)
150. VAUGHAN WILLIAMS and SEKIYA (1963). — Prevention of arrhythmias due to cardiac glucosides by block of sympathetic beta receptors. (*The Lancet*, **1**, 420-421.)
151. VAUGHAN WILLIAMS (E.M.) (1970). — The classification of anti-arrhythmic drugs. (In *Symposium on cardiac Arrhythmias*, Ed. Sandoe.)
152. WAGNER (J.) und SCHUMANN (H.J.) (1970). — Untersuchungen über die beta adrenolytische Wirkung sowie den Einfluss auf Refraktärzeit und Kontraktilität von INPEA und MJ 1999 am Meerschweinchenvorhof. (*Experientia*, **6**, n° 2, 163-164.)

153. WANG (H.H.), CHAI (C.Y.), KVO (J.C.) and WANG (S.C.) (1970). — Participation of cardiac and peripheral sympathetics in carotid occlusion response. (*Amer. J. Physiol.*, **218**, 1548-1554.)
154. WATANABE (Y.) and DREIFUS (L.S.) (1968). — Newer concepts in the genesis of cardiac arrhythmias. (*Am. Heart. J.*, **76**/1, 114-135.)
155. WILKENFELD (B.E.) and LEVY (B.) (1968). — Adrenergic blocking properties of MJ 1999 and butoxamine on cardiac and vascular beta receptors. (*Fed. Proc.*, **27**, 351.)
156. ZEFT (H.J.), WHALEN (R.E.), MORRIS (J.J.), RUMMON (J.) and MCINTOSH (H.D.) (1969). — Prophylaxis versus treatment of acetylstrophanthidin intoxication. (*Am. Heart. J.*, **77**/1, 237-245.)

